

•I

Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház, Budapest
Urológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Kisbenedek László dr.)

Az urológiai beavatkozások perioperatív antibiotikus profilaxisa

Tenke Péter dr., Kisbenedek László dr.

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők irodalmi adatokra és saját tapasztalataikra támaszkodva tárgyalják a perioperatív profilaxis legfontosabb kérdéseit, a terápiás irányelvek ismertetése mellett. Ezt követően részletesen elemzik az egyes urológiai beavatkozások során infekcióra ajtamosító tényezőket, a kiváltó kórokozókat, az alkalmazandó antibiotikumokat és a velük elérhető eredményeket.

PERIOPERATIVE ANTIBIOTICS IN UROLOGY

Summary: The authors are discussing the details of the most important issues of perioperative antibiotic prophylaxis, giving therapeutic guidelines. The predisposing factors for the infections after urological surgical procedures, their pathogens, the proposed antibiotics, and the results that can be achieved are also discussed.

KEY WORDS: urology, prophylaxis, infections.

Az antibiotikus profilaxis létjogosultsága körüli heves viták a randomizált klinikai vizsgálatoknak köszönhetően mára teljesen megszűntek. Az antibiotikumok bevezetésének első éveiben profilaktikus adásuk igen elterjedt volt, viszont a vizsgálatok mebizonyították, hogy a védelem céljára adott antibiotikumok jelentős része fölösleges volt, hisz a beteget a saját szervezetük, ill. a környezet valamennyi baktériumától úgy sem tudjuk megvédeni, csak a rezisztens baktériumok számát szaporítjuk. Zavart keltett kezdetben a profilaxis, ill. a terápia fogalmának keveredése is, hiszen a műtét után 24 órán túl folytatott antibiotikus kezelés már nem tekinthető megelőzésnek.

Weinstein már 1980-ban leszögezte az antibiotikum-profilaxis indikációit, melyeket napjainkban is alapkövetelménynek lehet tekinteni, vagyis alkalmazásuk akkor javasolt, ha:

- a beteg veszélyeztetett,
- ismerjük a veszélyeztető ágenst,
- ellene hatékony szerrel rendelkezünk.

Ma már tudjuk, hogy csak az adott helyzetnek (célnek) megfelelő antibiotikum-profilaxis csökkenti szignifikánsan a posztoperatív infekciókat, indokolatlan adásuk számos hátránnyal járhat:

- rezisztens, virulens kórokozók szelekcióját segítheti elő,
- a szervezet normál baktériumflórájára is hatással van,
- toxikus és allergiás reakciókat okozhatnak,
- többletköltséget jelent (4, 18, 29).

A sebészi antibiotikum profilaxis (SAP) feladata, hogy a műtéti területen, a műtét ideje alatt, a műtéttel kapcsolatos kontamináció okozta fertőzéssel szemben védelmet biztosítson. A SAP-nak viszont nem célja és nem feladata:

- hogy a műtéti területen kívüli,
- hogy a műtét előtti kontamináció,
- hogy a már bekövetkezett, vagy
- a posztoperatív időszakban fellépő infekciók ellen védjen, ill.
- hogy a műtéti területen kívüli tényezőket kiiktassa (1).

Mint már ismert, a sebészeti szisztémás antibiotikum-profilaxis (SAP) indikációja szempontjából a műtéteket négy csoportba lehet besorolni:

- tiszta, aszeptikus \Rightarrow 1,1–15,8% az infekció veszélye
- tiszta-kontaminált \Rightarrow 0,6–17,7% az infekció veszélye
- kontaminált \Rightarrow 4,5–23,9% az infekció veszélye
- fertőzött \Rightarrow 6,7–27,4% az infekció veszélye (17, 18).

SAP indokolt minden olyan beavatkozás előtt, amelynek következtében az infekció megjelenésének esélye meghaladja az 5%-ot.

Az urológiai beavatkozások döntő többsége az utolsó három csoporthoz tartozik. Antibiotikum-profilaxis szempontjából külön csoportot képeznek a diagnosztikai eljárásokkal, a visszatérő húgyúti infekciókkal, a VUR következtében kialakuló infekciók. A sebfertőzések mellett az urológiai perioperatív profilaxis célja a szimptomás húgyúti infekciók (pyelonephritis, prostatitis, epididymitis, sepsis) megelőzése is.

A SAP leggyakoribb indikációs körét a tiszta-kontaminált, ill. a kontaminált műtétek jelentik. Bizonyos körülmények esetén azonban (rossz általános állapot, elhúzódnó műtét stb.) az első csoportba tartozó tiszta, nem kontaminált műtéteknél a posztoperatív infekció veszélye (általában 1%) megnövekedhet (15,8%), így szükséges lehet az antibiotikum-profilaxis, mely ezekben az esetekben nem jelent túlkezélést. Mindezek miatt 1991-ben a National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) súlypontszámok („risk index”) az egyes csoportokon belül bevezetését javasolta (7).

A pontszámot mind a beteg, mind a beavatkozás részéről esetlegesen felmerülő rizikótényezők befolyásolhatják:

- a beteg általános állapota \Rightarrow kor, társbetegségek, súlyvesztés, ASA>2,
- a műtéig a kórházban eltöltött idő \Rightarrow az infekció veszélye hetente megduplázódik,
- a műtét előtti borotválás módja, ideje \Rightarrow epilátorral 0,6%, borotvával 5,6% az infekció veszélye,
- a műtét előtti zuhanyozás módja \Rightarrow csak a műtét napján történhet, antiszeptikus anyag használata csökkenti az infekciót,
- a műtéti idő \Rightarrow az infekció veszélye óránként duplázódik,
- a műtői körülmények \Rightarrow műtő nagysága, hőmérséklete, ventilációs rendszere stb.

A SAP szempontjából külön kategóriát jelentenek a protézis beültetésével kapcsolatos tiszta műtétek. Bármilyen idegentest visszahagyása megkétszerezi az infekció kockázatát. Habár a felmerülő infekció aránya még így is alacsony, viszont a „költsé-

séghatékony” kezelésnél a protézisek kifejezetten magas árát is figyelembe kell venni (1, 12).

A profilaxisra szánt antibiotikum megválasztása szempontjából fontos annak az ismerete, hogy az adott típusú műtétnél milyen baktériumok (infekciót okozó, ill. a kolonizációban részt vevő) megjelenésére számíthatunk, ill. hogy a választott gyógyszer a műtéti beavatkozás idejére lehetőleg maximális koncentrációt érjen el a műtéti terület szöveteiben.

Habár a profilaxis indításának pontos ideje nem meghatározott, a vélemények megegyeznek abban, hogy az antibiotikumot a beavatkozás előtt 1/2–2 órával kell a betegnek megkapnia (1, 4, 10, 11). A felszívódástól és a felezési időtől függően, beadásuk a beteg műtőbe történő hívásakor vagy az anesztézia bevezetésénél történik. Régebben elsősorban a parenteralis, míg napjainkban az urológia egyes területein belül (pl. endourológia) a megfelelő farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkező orális készítményeket (fluorokinolonok) használják.

Az urológiai beavatkozások profilaxisára olyan antibiotikumra van szükség, mely:

- a műtéti terület valamennyi potenciális kórokozójára hat,
- jól felszívódik,
- vizelettel ürül,
- szöveti és vizeletkoncentrációja meghaladja a potenciális uropatogének MIC-ját,
- iv., ill. per os is alkalmazható,
- 12–24 órás hatástartamú,
- minimális ellene a rezisztencia,
- szelektív,
- kevés mellékhatással rendelkezik,
- ára elfogadható.

Feltárássos műtétek

Nyílt prostatectomiák, ill. hólyagműtétek során, leggyakrabban Gram-pozitívokkal (pl. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) vagy *Enterobacteriaceae*-kkal fertőződik a seb. Megfelelő profilaxissal a sebfertőzések 15–20%-ról 2–3%-ra csökkenthetők (10, 11, 18, 29).

Ajánlott antibiotikumok:

- fluorokinolonok egyszeri dózisban (ofloxacin, ciprofloxacin),
- második generációs cefalosporinok,
- második generációs cefalosporinok + aminoglikozidok (9, 17, 18).

Több multicentrikus vizsgálat igazolta az egyszeri dózis előnyét. Mayer 100 radikális nőgyógyászati műtéten átesett betegnél nem talált szignifikáns különbséget a sebfertőzések számának és súlyosságának tekintetében az egyszeri, ill. az ismételt dózisú profilaxis között (3% v. 13,4%) (29). Hasonló eredményekről számolt be Bhatia 26 retropubikus urethropexia kapcsán.

Osztályunkon a retroperitonealis lymphadenectomiát, mint „tiszt” műtétet antibiotikum profilaxis nélkül végeztük. Az idegkímélő technika bevezetésével a műtéti idő kismértékben megnyúlt (> 2 óra). Ezt követően a sebinfekciók (*S. aureus*, *S. epidermidis*) száma megemelkedett, emiatt elkezdtek az egydózisú második generációs cefalosporinok profilaktikus alkalmazását.

Ahol bélmegnyitás (ureterosigmoideostomiák, conduitok, pouchok) történik, ott elsősorban *Escherichia coli* és *Bacteroides fragilis* (57,9%) infekcióra kell számítanunk (25). Infekciót provokáló tényezőként szerepelnek a megváltozott metabolikus körülmények, a fokozódó nyáktermelés, a behelyezett idegentestek, ill. a mindig jelen levő változó mértékű obstrukció (4). A bél megnyitásával járó műtétek esetén a bélelőkészítés elengedhetetlen, melynek egyik része a bél mechanikus kitisztítása (ma leginkább a 6–12 órás orthograd bélátmosás), míg a másik összetevője az antibiotikum-profilaxis. Ez utóbbiak adása nélkül a posztoperatív szeptikus komplikációk a 40%-ot is elérhetik (29). A vesefunkció romlását az infekció, reflux és obstrukció kombinációja okozza. Karran 411 radikális cystectomián átesett betegnél igazolta, hogy a parenteralis cefotaxim + metronidazol, imipenem/cilastatin, ciprofloxacin + metronidazol, cefuroxim + metronidazol profilaktikus alkalmazásánál a posztoperatív infekciók tekintetében nincs szignifikáns különbség (17–23%) (21). Újabban az új típusú quinolonok (levofloxacin) alkalmazását is javasolják.

Kolposuspenziós beavatkozások

Várható kórokozók a hüvelyt kolonizáló (*E. coli*, anaerobok) baktériumok, ill. a hólyagkatéter, vagy az epicystostomia mentén bevándorló, elsősorban a periurethralis régióból, ill. a bőrrel származó Gram-pozitívok (*Enterococcus*ok, *S. aureus*, *S. epidermidis*). Hangsúlyozott szerephez jut a hüvelyi pH, ezzel együtt a szervezet helyi védekezőképességének csökkentésével a beteg kora, ill. a társbetegségek közül a diabetes és az azotaemia (13).

Ajánlott antibiotikumok:

- fluorokinolonok
 - II–III. generációs cefalosporinok
 - béta-laktám/béta-lactamase gátló
- } metronidazol

Chilaka egyszeri dózis esetén a posztoperatív 3–28 nap (7nap) között 20–25%-ban, míg 3 napos kezeléssel 5–8%-ban észlelt bakteriuriát (29). Jelenleg a műtét előtti napon elkezdett betadinos hüvelykezelés mellett a 3 napos kezelés a legelfogadottabb.

Here- és péniszprotézisek

Pénisz- és hereprotézisek beültetésénél a *Staphylococcus epidermidis*, míg arteficiális sphincterek esetén a Gram-negatívok a leggyakoribb potenciális kórokozók. Igaz, hogy az infekció aránya (mely mindig a beültetésnél történik) alacsony (2–5%), de figyelembe véve a protézisek árát, a profilaktikus antibiotikum adása feltétlen javasolt (4, 12).

Ajánlott antibiotikumok egyszeri dózisban (4, 12, 18, 29):

- a) első és második generációs cefalosporinok,
- b) szélesebb spektrumú penicillinek,
- c) fluorokinolonok (ofloxacin 400mg, ciprofloxacin 1g).

Egyes szerzők emellett javasolják a műtét előtt a protézisek vancomycines oldatban történő fürdetését is (4). Amennyiben a behelyezést követően tartós fájdalom alakul ki, gondolnunk kell az említett kórokozó által képzett biofilm lehetőségére is, ebben az esetben elhúzódó, legalább 4–6 hetes antibiotikus terápiára van szükség.

Cystoscopy

Az irodalomban a beavatkozást követő infekciók aránya széles skálájú. Fowler 10%-ban talált cystoscopiát követően húgyúti infekciót (UTI), más irodalmi adatok szerint ez az érték 2,8–5% között mozog (8, 9, 29). Negatív vizeletlelet esetén is veszélyt jelenthetnek az urethra bemenetében, distalis szakaszában, ill. a vagina falában megtelepedett kórokozók, melyek leggyakrabban multiszenzitív *S. epidermidis*, ill. *S. saprophyticus*, diphteroidok, és streptococcusok.

A fertőzés elkerülésére még napjainkban is a leghatásosabb fegyver a megfelelő antiszeptikus lemosás és a steril atraumás eszközbevezetés. Mindezek ellenére bizonyos esetekben a profilaxis szóba jöhet:

- dupla J katéter eltávolításához,
- megelőző húgyúti infekció esetén (cystitis haemorrhagica),
- jelentős maradék vizelet esetén,
- idős rizikóbeteg (> ASA 2) (4, 29).

Ajánlott antibiotikumok egyszeri dózisban:

- fluorokinolon – (200 mg ofloxacin, 500 mg ciprofloxacin, 400 mg norfloxacin),
- II–III. generációs cefalosporinok,
- betalactam-inhibitor kombinációk,
- aminoglikozidok (fenti gyógyszerek allergiája esetén),
- fosfomicin trometamol (4, 18, 29).

Ureteroscopiák (URS)

Szimptómás húgyúti infekció az irodalmi adatok szerint 1,3%-ban alakul ki URS után.

Az infekciót elősegítő tényezők:

- kő okozta obstrukció,
- URS utáni oedema,
- megnövekedett intrapelvikus nyomás,
- a kő dezintegrációjakor felszabaduló baktériumok.

Fourcade 120 beteget vizsgált, akiknél ureterkövesség miatt ureteroscopya történt.

A betegek a műtétet megelőzőleg negatív vizeletlelettel rendelkeztek. A betegek fele profilaxist nem kapott, míg a másik csoport 1 g cefotaxim iv. profilaxisban részesült. Az első csoportban 25%-ban, míg a másodikban 8,3%-ban észlelt posztoperatív bakteriuriát. Láz esetében viszont nem talált szignifikáns különbséget (27). Bizonyos körülmények esetén az irodalom az egyszeri dózis helyett az elhúzódóbb profilaxist, ill. a rövid terápiát javasolja.

3 napos profilaxis javasolt URS esetén, amennyiben az anamnézisben:

- prostatamegnagyobbodás + residuum,
- megelőző cystoscopya,
- megelőző dupla J-katéter-viselés szerepel.

3–5 napos rövid terápia jön szóba:

- nagy ureterkő,
- ureter dilatáció, ill.
- megelőző infekció esetén.

Ajánlott antibiotikumok:

- fluorokinolonok – (400 mg ofloxacin, 1 g ciprofloxacin),
- II–III. generációs cefalosporinok,
- beta-lactam-inhibitor kombinációk,
- aminoglikozidok (fenti gyógyszerek allergiája esetén: pl. 120 mg gentamycin) (4, 12, 14, 29).

Percutan vesekősebészet (PCNL)

Bármennyire steril körülmények között végezzük a beavatkozást, mégis számos infekciót elősegítő tényezővel kell számolnunk:

- a szűrőcsatorna tágitása során az erek megnyílhatnak bacteriaemia-veszély,
- a túlnyomás miatt intrarenalis reflux veszély,
- steril vizelet esetén is baktériumok szabadulhatnak fel a mátrixból a kő zúzása-kor (nanobaktériumok),
- infekciós kövek, pl. struvit dezintegrációja *Proteus* infekciót provokálhat.

Mindezek miatt az irodalom elengedhetetlennek tartja a 3–5 napos rövid terápiát (4, 12, 29).

Charton 107 betegnél antibiotikus profilaxis nélkül végzett percutan kőeltávolítást. 37 betegnél (37%) észlelt posztoperatív infekciót, közülük kettőnél (2%) szep-tikus állapotot (29). Ezzel szemben Cadeddu perioperatív antibiotikum profilaxis esetén sem a vérben, sem a vizeletben nem észlelt a beavatkozás után infekciót (29).

Ajánlott antibiotikumok:

- fluorokinolonok (ofloxacin 400 mg/nap, ciprofloxacin 1g/nap),
- II–III. generációs cefalosporinok.

ESWL

Az irodalomban nem egységes az álláspont a profilaxis szükségességét illetően. A betegek 14%-ában negatív vizeletlelet ellenére is a kőfragmentáció után átmeneti bakteriuria alakult ki, mely 5%-ban tartóssá vált (13, 16, 29). Az ESWL után 15–23%-ban láz is megfigyelhető, a kezelés után az urotheliumban létrejövő mikrobe-vérzések is rizikótényezőt jelenthetnek.

Bierkens és Debruyne (1997) 224 ESWL-kezelésre váró beteget placebo, ill. 1 vagy 7 napos cefuroxim- vagy ciprofloxacin-kezelt csoportba randomizált. A beavatkozás előtt a betegek negatív vizeletlelettel rendelkeztek. A betegek 32%-ánál obstrukció, 8%-ánál dupla J-katéter, míg 1,8%-ánál percutan nephrostomia szerepelt az anamnézisben. A kezelés után azonnal nem észleltek bakteriuriát, de 2 héttel később 20%-ban, míg 6 hétre 23%-ban alakult ki bakteriuria. Viszont a placebo és az antibiotikum-profilaxis csoport között nem volt szignifikáns különbség. Az esetek 2-3%-ban alakult ki a kezelést követő 2–6 hét között manifeszt húgyúti infekció, de ezek számát a profilaxis nem csökkentette.

Charton 278 preoperatív negatív vizeletlelettel bíró, felső húgyúti köves beteg ESWL-kezelését követően kialakult húgyúti infekciókat tanulmányozta. A betegek 95%-ában sem bakteriuriát, sem lázat nem észlelt (3).

Nyolc prospektív randomizált vizsgálat metaanalízise viszont azt igazolta, hogy profilaxis nélkül a negatív vizeletlelettel rendelkező betegek 5,7%-ában alakul ki kezelést követően húgyúti infekció, szemben a kezelt csoport 2,1%-ával. Mindezek felvetik az ESWL-kezelésnél is az antibiotikus profilaxis költséghatékonyságát (12).

A kezelés előtti bakteriuria esetén az álláspont egységes: célzott kezelés szükséges az ESWL-kezelés előtt.

Intraurethralis, ill. intraureteralis sztentek

Az intraureteralis sztentek felszínéhez 24 órán belül 90%-ban baktériumok kötődnek. A baktériumok egymással kapcsolatba lépve speciális védőréteget, ún. biofilmet képeznek, mely egyes feltételezések szerint antibiotikumok számára kevésbé átjárható. Mások az átjárhatóság csökkenésének hátterében, a biofilmben részt vevő baktériumok lelassult anyagcseréjének, ill. a fenotípus teljes megváltozásának tulajdonítanak vezető szerepet. Az esetek 44%-ában az infekció vegyes, és a baktériumok 55%-ban ún. kolóniákba tömörülve találhatók meg. A húgyúti infekcióktól eltérően a kolonizációban részt vevő baktériumok 77%-a Gram-pozitív, és csak 15%-a Gram-negatív (5). A leggyakoribb kórokozók az *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. epidermidis*, ill. az *E. faecalis*.

A megtapadásbeli különbségek hátterében az illető törzs virulenciája (pl. *P. fimbrák*, O, K felszíni antigének) áll. A magas kolonizációs arány ellenére Reid csak 33%-ban észlelt pozitív vizelettenyésztést, és 27%-ban igazolt húgyúti infekciót (5). A sztentek kb. 50%-ában található meg ez a biofilm, melynek kialakulását pl. az ESWL utáni kőfragmentáció elősegíti, de a beteg kora, neme, ill. a sín fenntartási ideje nem befolyásolja. Az antibiotikum-profilaxis sem a baktériumok kötődését, sem a biofilm képződését nem befolyásolja. Indokolatlan adásukkal csak a szelekciót segítjük elő („szelektál és nem eliminál”). Bizonyos esetekben, ahol a kolonizációban inkusztációt elősegítő virulens baktériumok (pl. *Proteus* spp.) megjelenésére számíthatunk, a profilaktikus antibiotikum adás szóba jön, hisz az inkusztáció következtében kialakuló elzáródás a húgyúti infekció szempontjából kifejezett veszélyt jelent. A sztentek felszínén a biofilmképződés meggátlásában legjobb eredményeket a fluorokinolonok közül az ofloxacin, ill. a ciprofloxacin érték el (6%-ban fluorokinolonnal, biofilm, szemben: trimetoprim 52%, gentamycin 45%) (24). *Pseudomonas aeruginosa* biofilm esetén a levofloxacin ugyanolyan hatékony volt, mint a ciprofloxacin (26).

Prostatabiopsia

Transperinealis biopsiánál a gát bőrének, míg transrectalis esetben a rektum nyálkahártyájának baktériumai jelenthetnek veszélyt (*E. coli*, *Pseudomonas* spp., *E. faecalis*, *S. aureus*, *Clostridium*ok). Az infekciót befolyásolhatja még a biopsiás tű vastagsága, ill. mechanikája (biopsiás pisztollyal kisebb a veszély). Packer 162 transperinealis biopsia közül 4,3%-ban észlelt lázat, és csak 2%-ban talált a biopsiát követően pozitív vizelettenyésztést. Vele egyetértésben mi sem tarjuk szükségesnek a profilaxist.

Transrectalis úton az infekció veszélye lényegesen magasabb, így ilyen esetben a profilaxis elengedhetetlen. Az irodalmi adatok nagyobb része az egyszeri, „single shot” antibiotikum-adást elégségesnek tartja (22). Kapoor transrectalis prostatabiopsiát követően kialakult bakteriuria arányát vizsgálta egyszeri ciprofloxacin (500 mg), ill. placebocsoportban (betegszám 537) (15). Szignifikáns különbséget talált a kezelt csoport javára (8% vs. 2%) (14). Hasonló eredményekről számolt be Shandera ofloxacinnal (23). Egyesek a biopsia előtti braunolos beöntést is, míg mások az elhúzódobbb, legalább 1 hetes antibiotikum-adást hangsúlyozzák. A javasolt antibiotikumok között itt is első helyen állnak a jó prostataszöveti szintet biztosító fluorkinolonok (ciprofloxacin, ofloxacin) (3, 24).

Transurethralis prostatectomia (TURP)

Az antibiotikum-profilaxis alkalmazása sokáig vitatott kérdés volt, bár indokoltságát számos randomizált vizsgálat támasztotta alá. Mindezek ellenére pl. az angol urológusoknak csak 10%-a használja rutinszerűen. Profilaxis nélkül az irodalmi adatok szerint 20–50%-ban alakul ki posztoperatív húgyúti infekció, melyek 10–60%-ában bacteriaemia és 1–5%-ában szepszémia is megfigyelhető (13). 1992-ben Slavis kettős vak placebo kontrollos vizsgálata során 12%-ban észlelt cefonicid profilaxis mellett posztoperatív húgyúti infekciót, míg a placebocsoportnál ez az arány 37% volt. A vizsgálatba beválasztott betegek mindegyike katétermentes volt, steril vizelettel (29).

A TURP utáni bakteriuria eredete még ma sem teljesen tisztázott. Egyesek a fertőzés kiindulópontjának magát a prostatát tekintik (70–90%-ban pozitív a prostatareszekátum tenyésztése \Rightarrow *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella*), míg mások a disztális urethrából eredő (eszközbevezetés), ill. a katéter mellett bevándorló infekcióról beszélnek (*S. epidermidis*, streptococcusok, diphteroidok) (23, 29). A posztoperatív infekció szempontjából fokozott rizikótényezőként szerepel a kor, a műtét előtti bakteriuria, a megelőző prostatitis, eszközös vizsgálat, a residuum ill. a műteti idő.

Hargreave (1993) 795 TURP-ra váró beteget randomizált három csoportba. A betegek egy része profilaxist nem kapott, míg a másik csoport 5 napig napi 1 g ceftazidim, a harmadik csoport pedig csak egyszeri 1 g ceftazidim profilaxisban részesült. 33,9%-ban alakult ki posztoperatív húgyúti infekció a profilaxisban nem részesültek között, míg a másik két csoport között nem észlelt szignifikáns különbséget (18,7%, 11,6%) (12). Ezt követően Vahlensieck ofloxacinnal (200 mg), míg Shearman és Murdoch ciprofloxacinnal (500 mg) igazolta az egyszeri dózis hatékonyságát az ismételt dózissal szemben (2). Mindezeket összegezve ma már elfogadott, hogy negatív műtét előtti vizelet esetén elégséges a közvetlen műtét előtti egydózisú profilaxis. Ajánlott antibiotikumok:

- fluorkinolonok (ofloxacin 200 mg, ciprofloxacin 500 mg),
- II. és III. generációs cefalosporinok,
- szulfonamid + trimethoprim,
- beta-lactam-inhibitor kombinációk (2, 6, 14, 19, 27, 28).

Abban az esetben, ha a TURP előtt a beteg bakteriuriás, az egydózisú profilaxis nem elégséges. Bijl és Janknegt 180 TURP-on átesett beteg posztoperatív bakteriuriáját vizsgálta, és azt tapasztalta, hogy 3 napos, napi 1 g ciprofloxacin jobb

eredményt biztosít, mint az egyszeri dózis (83% posztop. steril \Rightarrow 20%) (2). Mindezek alapján, műtét előtti bakteriuria esetén általában a háromnapos kezelés javasolt. Hellsten és mtsai a rövidtávú (3 napos napi 1g ciprofloxacin, I. csop.), ill. az elhúzódó (5–7 napos napi 1g ciprofloxacin, II. csop.) kezelés eredményét hasonlította össze TURP kapcsán, a profilaxisban nem részesülőkkel (III. csop.). Negatív műtét előtti vizelet esetén nem talált szignifikáns különbséget a posztoperatív bakteriuria tekintetében az első két csoport között, szemben a harmadik csoporttal (3,4% I. csop., 2,5% II. csop \Rightarrow 19,4%). Lényeges különbséget észlelt viszont, ha a beteg bakteriuriásan került műtetre (34,8% I. csop, 8,8% II. csop, 81,6% III. csop.). Ezeket alapul véve, ma a „high risk” bakteriuriás betegeknél az elhúzódó, 5–7 napos kezelés mérlegelendő, a 3 napos kezeléssel szemben.

Katéter okozta infekciók profilaxisa

Egyszeri katéterezésnél, férfiaknál 5%-ban, nőknél 10–20%-ban alakulhat ki fertőzés. Állandó katéter viselése esetén napi 4–7,5%-kal nő az infekció veszélye (4, 18, 29). A kórokozók részben a periurethralis, ill. perinealis flórából kerülhetnek be, de emellett bejuthatnak a katéter lumenén keresztül is. Egyesek a katéter, ill. ballonjának mechanikus és kémiai irritációs szerepét is hangsúlyozzák (4, 13, 29). Megfelelő sterilítási viszonyok betartása mellett antibiotikum-profilaxisra nincs szükség. Állandó katéter viselése esetén csak a heveny fellángolást szabad kezelni, mert egyébként szelektált, rezisztens törzsek kolonizációja alakul ki. Több vizsgálat igazolta, hogy a katéterfajták (szilikon, ezüsttel impregnált) között a bakteriális kolonizáció, ill. a biofilm-képződés tekintetében lényeges különbség nincs. Az urethra keringésére kifejtett hatás, ill. a húgycsőváladék kiürülésének akadályozása miatt a túl vastag katéterek kerülendőek. Mind a felszálló, mind a leszálló úton megvalósuló bakteriális kolonizáció, ill. biofilmképződés alapján, a 7–10 naponkénti katétercserre javasolt, a tünetes húgyúti infekció elkerülése szempontjából. Tartós alacsony dózisu profilaxis ellenére is a betegek 80%-a bakteriuriás. Fokozott kockázatú betegek esetén a katétercserre időszakában 3-4 napos profilaxis elfogadott. Mindezekon kívül csak az olyan virulens törzsek által okozott aszimptomatikus infekció kezelendő, mely fokozott inkrusztációval, ezáltal az obstrukció kialakulásának veszélyével járhat (*Proteus* spp.).

Endocarditis profilaxis

Az urológiai műtéteknél az American Heart Association javaslata alapján profilaxis csak a súlyos (műbillentyű, megelőző endocarditis, komplex cyanotikus szívbetegség, aortapulmonalis shunt utáni állapot), ill. a közép súlyos (egyéb congenitalis szívbetegség, szerzett billentyűhibák, mitrális billentyű prolapsus, hypertrophias cardiomyopathia) rizikócsoportban ajánlott (8).

Antibiotikum: ampicillin 2 g iv. a beavatkozás előtt 30 perccel, majd 6 óra múlva ismételten 1 g iv., penicillinallergia esetén teicoplanin 400 mg vagy vancomycin 1 g, magas rizikójú betegeknél mindkét esetben gentamicin 1,5 mg/kg kombináció javasolt (8).

1. táblázat Perioperatív antibiotikum-profilaxis az urológiai beavatkozásoknál

Beavatkozás	Leggyakoribb kórokozók	Antibiotikumválasztás	Alternatív lehetőségek	Betegcsoport
1. NYÍLT MŰTÉTEK				
Bél megnyitásával járó műtétek (cystectomy utáni bélpótló műtétek, bélsérülés stb.)	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Anaerobok Seb infekció ⇒ staphylococcus	Parenteralis : béta-lactam + béta-lactamase-gátló penicillinek – II-III. generációs cephalosporin + metro- nidazole időtartam : 3–5 nap	Parenteralis : Fluorokinolon + metroni- dazole –	Minden beteg- csoportban
Húgyúti traktuson belüli műtétek (nyílt prostatectomia, sectio alta, radikális prostatectomia stb.)	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Staphylococcus spp.	– Fluorokinolon (p. o. és iv.) Parenteralis : – II. generációs cephalosporinok – béta-lactam + béta-lactamase-gátló peni- cillinek 1 dózis	„High risk” csoportban : parenteralis III. generációs cephalosporin, fluorokinolon (iv., p. o.)	Minden beteg- csoportban „high risk” csoportban nap.
Protézisek behelyezése	Staphylococcus spp. Arteficiális sphincter ⇒ Entero- bacteriaceae	Parenteralis : I-II. generációs cephalosporin Arteficiális sphincter ⇒ fluorokinolon (iv., p. o.) 1 dózis		Minden beteg- csoportban
Rekonstruktív genitális műtétek	Staphylococcus spp.	Parenteralis : I-II. generációs cephalosporin 1 dózis		Másodlagos műté- teknél és „high risk” csoportban
Kolposzuspenziós műtétek (Stamey, Raz)	Enterobacteriaceae anaerobok	Parenteralis : II-III. generációs cephalosporin Fluorokinolon (iv. és p. o.) + metronidazole 3 nap 1 dózis		Minden beteg- csoportban
Burch-műtét				
Húgyúti traktuson kívüli beavatko- zások (RLA, nephrectomia stb.)	Staphylococcus spp.	Parenteralis : I-II. generációs cephalosporin 1 dózis		Csak „high risk” csoportban elhúzódó műtétnél (>3 óra)

Beavatkozás	Leggyakoribb kórokozók	Antibiotikumválasztás	Alternatív lehetőségek	Betegcsoport
2. ENDOSCOPOS BEAVATKOZÁSOK: TURP	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Staphylococcus spp.	– Fluorokinolon (iv. és p. o.) Parenteralis: – II-III. generációs cephalosporinok – béta-lactamase-gátló penicillinek preop. negatív vizelet ⇒ 1 dózis	Szulfonamid + trimethoprin (p. o.)	Minden beteg- csoportban
Lézeres prostatectomia, evaporizáció		preop. bakteriuria ⇒ 3 nap 3–5 nap		„high risk” csoport- ban 5 nap Minden beteg- csoportban
TUTUR	1. fent	1. fent 1 dózis		Csak „high risk” csoportban
Percutan műtétek (PCNL, endopyelotomia)	Enterobacteriaceae Enterococcus spp.	1. fent 3–5 nap	u.a.	Minden beteg- csoportban
Ureterorenoscopia (URS)	1. fent	1. fent 1 dózis 3 nap	u.a.	Minden beteg- csoportban „high risk” csoport- ban
ESWL	1. fent	Negatív vizelet esetén nincs szükség Pozitív vizelet esetén csak célzott terápia után		
Laparoscopia Ureter megnyitása esetén	1. fent	Nincs szükség 1. fent 1 dózis	u.a.	„high risk” csoport- ban

Összefoglalás

A profilaxisra szánt antibiotikumokat randomizált klinikai vizsgálatok eredményei és ne a megszokott dogmák szellemében válasszuk ki. Általánosságban elfogadhatjuk, hogy a szepszis szövődmények antibiotikus profilaxis nélkül megkésztetődnek. A mai egészségügyi gazdasági helyzetben külön szem előtt kell tartanunk a jól ismert szlogent: „A profilaxis lehet bármilyen drága, mégis olcsóbb, mint a bekövetkezett szepszis szövődmény kezelése”.

Nem elhanyagolható szempont az operatőr, az aneszteziológus személye, tapasztalata, mivel ez kihat a műtét időtartamára, a szövet roncsolódásra, az oxigénellátásra, ill. a vérvesztésre. Tisztában kell lennünk azzal is, hogy az antibiotikus profilaxis nem az asepsis, antisepsis ill. a megfelelő operatív technika hiányosságának pótlására szolgál.

Irodalom

1. Balog Á.: A systemás antibiotikum profilaxis az elektív sebészetben. *Infektológia és klinikai mikrobiológia* 1998; 1: 1–8.
2. Bijl, W., Janknegt, R. A.: Single-dose versus 3-day prophylaxis with ciprofloxacin transurethral surgery. *Urol. Int.* 1993; 51: 73–78.
3. Charton, M., Vallencien, G.: Use of antibiotics in conjunction with extracorporeal lithotripsy. *Eur. Urol.* 1990; 17: 134–138.
4. Choong, Whitfield, H. N.: The prevention of urinary infection in urological surgery. *European Urology Update Series.* 1995; 6: 42–47.
5. Cormio, L., Vuopio-Varkila: Bacterial adhesion and biofilm formation on various double-J stents in vivo and in vitro. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1996; 30: 19–24.
6. Cox, C. E.: Comparison of intravenous ciprofloxacin and intravenous cefotaxime for antimicrobial prophylaxis in transurethral surgery. *Am. J. Med.* 1989; 7 suppl.: 252–254.
7. Culver, D. H. et al.: Surgical wound infection rates by wound class, operation, and risk index in U.S. hospitals. *Am. J. Med.* 1991; 91. suppl., 3B: 152.
8. Dajani, A. S., Taubert K. A.: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendation by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794–1801.
9. Dellmonica, P., Bernard, E.: Fluoroquinolones and surgical prophylaxis: A review of the use of fluoroquinolones in surgical prophylaxis. *Drugs. Suppl.* 1993; 45: 102–113.
10. Del Rio, G., Delet, F., Chechile, G.: Antimicrobial prophylaxis in urologic surgery: does it give some benefit? *Eur. Urol.* 1993; 24: 305–312.
11. Gasser, T. C., Madsen, P. O.: Timing, dosing and duration of antimicrobial prophylaxis in urology: a study in guinea pigs with special reference to high risk condition. *Infection.* 1993; 21: 49–53.
12. Hargreave, T. B., Botto, H., European study group: European collaborative study of antibiotic prophylaxis for transurethral resection of the prostate. *Eur. Urology.* 1993; 23: 437–444.
13. Hargreave, T. B., Ghosh, C.: Prophylactic antibiotics for urological procedures. *Eur. Urol.* 36.4. (Curr. Urol. 2.5:1–9)
14. Johansen, B., Harald, O., Rolf, H.: Ofloxacin (TARIVID) prophylaxis in transurethral prostatectomy. A double blind placebo-controlled multicenter study. 1996 EAU Congress, Paris, Abstract book suppl. 56–57.
15. Kapoor A., Klimberg I. W.: Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998; 52: 553–558.

16. Kerfoot, W. W., Beshai: The effect of high energy schockwave treatment on subsequent bacterial growth. *Urol. Res.* 1992; 20: 183–186.
17. Ludwig E.: Antibiotikum terápia '97. Medintel, 1997: 145–149.
18. Nichols, R. L.: Profliaxis for surgical infections. Saunders WB Infectious diseases. 1998: 470–480.
19. Ohkawa, Shimamura: Bacteremia resulting from prostatic surgery in patient with or without preoperative bacteriuria under perioperative antibiotic use. *Chemoterapy.* 1993; 39: 140–146.
20. Rogers, J. et al.: Examination of biofilm formation and risk of infection associated with the use of urinary catheters with leg bags. *Journal of Hospital Infection.* 1996; 32: 105–115.
21. Rohwedder, R., Bonadeo, F., Benati, M.: Single-dose ciprofloxacin plus parenteral metronidazole for perioperative antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. *Chemoterapy* 1993; 39: 218–224.
22. Scholz, M., Luftenegger, W.: Single dose antibiotic profilaxis in transurethral resectio of the prostate: prospective randomized trial. *Br. J. Urol.* 1998; 81: 827–29.
23. Shandera, K. C., Thibault, P. G.: Efficacy of one dose fluoroquinolone before prostate biopsy. *Urology* 1998; 52: 641–643.
24. Shigeta, M., Tanaka, G.: Permeation of antimicrobial agents through pseudomonas aeruginosa biofilms: a simple method. *Chemotherapy.* 1997; 43: 340–345.
25. Tanaka, G. M., Matsumoto, T.: Preoperative oral and postoperative parenteral antibiotic prophylaxis of wound infection in total cystectomy and ileal urinary diversion. *Urol. Int.* 1991; 47: 44–47.
26. Tanaka, G. M., Shigeta, M.: Effect of the growth rate of pseudomonas aeruginosa biofilms on the susceptibility to antimicrobial agents: β -lactams and fluoroquinolones. *Chemoterapy* 1999; 45: 28–36.
27. Ueda, S., Matsuoka, K., Yamashita, T.: Antibiotic prohylaxis with ofloxacin in patients undergoing transurethral prostatectomy. *Drugs Suppl.* 1993; 45: 101–102.
28. Vahlensieck, W., Keller, H. J.: Serum and prostate tissue concentrations of ofloxacin following prophylactic use in transurethral resection of the prostate. *Drugs Suppl.* 1993; 45 (suppl.): 55–56.
29. Wayne, R., Torres and Culley, C., Carson: Antibiotic prophylaxis in urology surgery. *Current Opinion in Urology.* 1995; 5: 48–54.

II.

Szent László Kórház, Budapest
(osztályvezető főorvos: Szalka András dr.)¹
Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Budapest
Urológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Kisbenedek László dr.)²

A húgyúti infekciók terápiája – farmakológiai szempontok

Kovács Gábor dr.¹, Tenke Péter dr.²

ÖSSZEFOGLALÁS: A húgyúti infekciókat praktikus okokból szokás nem-komplikált (normál húgyutak és veseműködések) és komplikált veseműködés, virulens kórokozóval történt fertőzés, húgyúti fertőzés férfiakban) osztani. A terápia célja eradikálni a kórokozót az infekció helyéről, a vizeletből, a parenchimából vagy vérből. Az antibiotikumválasztás összetett, nehéz feladat. Szerzők irodalmi adatok alapján az antibiotikumválasztás farmakokinetikai szempontjait tekintik át. Farmakokinetikai, farmakodinámiás tanulmányok alapján a fluorokinolonok gyulladástól függetlenül jól penetrálnak a húgyutak szöveteibe. Ezért váltak a fluorokinolonok a terhességi és gyermekkori UTI terápiáját kivéve, az elsőként választandó antibiotikumokká.

THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS – PHARMACOKINETIC VIEW POINTS

SUMMARY: From practical point of view it is useful to divide urinary tract infections (UTI) into those that are uncomplicated (normal urinary tract and normal renal function) and those that are complicated (abnormal urinary tract, impaired host defences, renal insufficiency, infection with a virulent organism, all UTI in males). In the presence of uncomplicated and complicated UTIs, the main therapeutic objectives should be to eradicate the microorganisms invading the urine, renal parenchima and the blood. The choice of antibiotics is a difficult task. On the basis of current literature data pharmacokinetic view points are reviewed. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies suggest that quinolones which penetrate well the infected renal parenchyma and are not impaired by the local inflammatory process, should, with the exception of pyelonephritis in pregnancy and childhood, be preferred to be as first-choice agents for the therapy of UTI-s.

KEY WORDS: urinary tract infections, choice of antibiotics, urinary tissue and serum antibiotic level, pharmacokinetics, fluoroquinolones

A területen kialakult (nem kórházi) fertőzések közül a húgyúti infekciók a második leggyakoribb megbetegedések, amelyek miatt a családorvosokat felkeresik a betegek. Ez az átlagpopuláció mintegy 10–30%-át érinti, természetesen kórtól és nemtől függően eltérő mértékben. A húgyúti infekció a leggyakoribb kórházban szerzett, azaz nozokomiális fertőzés. Az urológus mindennap találkozik a húgyúti infekciókkal, mind az enyhe, életet nem veszélyeztető (pl. cystitis), mind a súlyos, életet veszélyeztető (pl. urosepsis) formával. Gyakori, hogy a beteg már egy korábbi kezelés sikertelensége miatt kerül urológus szakorvoshoz. Ezért nem véletlen, hogy az antibiotikumválasztás és a dozírozás nem könnyű feladat.

Az antibiotikumválasztás során elsőrendű szempont, hogy az antibiotikum legyen hatékony a kitenyészített, vagy a szóba jöhető kórokozó(k) ellen. A másik, legalább ilyen fontos tényező, hogy az antibiotikum a gyulladás helyén megfelelő ideig hatékony koncentrációt érjen el. A választásnál a továbbiakban természetesen figyelembe kell venni a lehetséges mellékhatásokat, gyógyszerinterakciókat, a compliance-t, költséget stb. (7).

A téma fontosságára utal, hogy hazánkban az elmúlt években könyv, könyvfejezet és több közlemény is foglalkozott a húgyúti infekciók felosztásával, diagnosztikájával. Jelen közleményünkben az antibiotikumválasztás farmakokinetikai szempontjait foglaljuk össze (8, 13, 14, 15).

Az antibiotikumválasztás farmakológiai szempontjai

Lényeges, hogy hatékony antibiotikumkoncentráció legyen az infekció helyén. Húgyúti fertőzésekben, az infekció lokalizációjának megfelelően több „szintet” kell figyelembe venni:

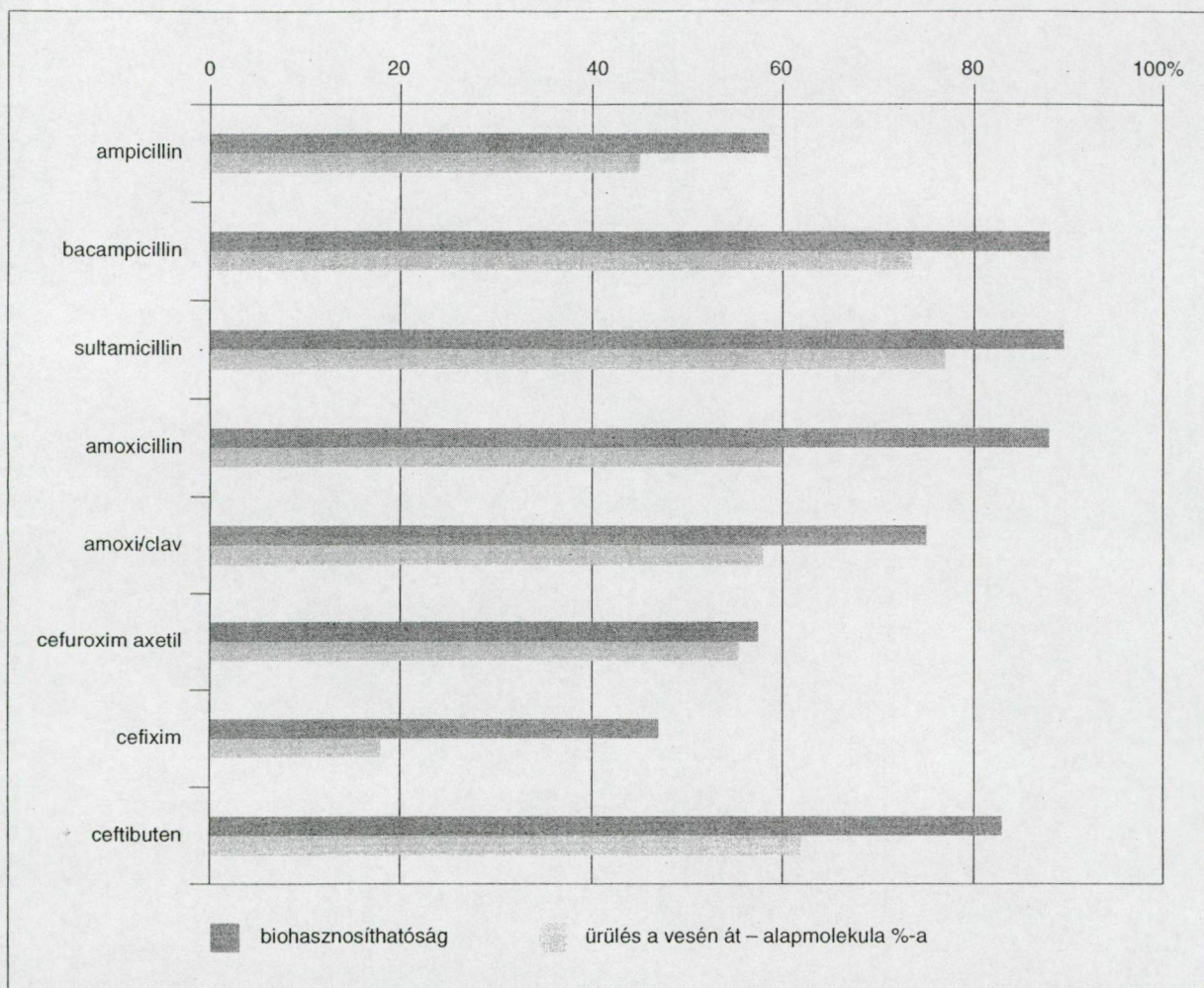
- vizelet
- parenchyma
- szérum.

A húgyúti infekciók leggyakrabban aszcendáló fertőzések, azaz a patogén az alsó húgyutak felől jut a parenchymás szervekbe (13). Ezért kézenfekvőnek látszik, hogy a húgyúti infekciók terápiás sikerének alapja, hogy az antibiotikum hatékony vizeletkoncentrációt érjen el. Ez elégséges lehet a cystitisek kezelésében, azonban a parenchymás szervek gyulladásában (pyelonephritis, prostatitis) már szükséges a megfelelő szöveti szint is. Uroszepszis esetén, amikor a baktériumok a véráramban is megjelenhetnek, fontos a hatékony szérumkoncentráció is (4). A húgyúti infekciók egy kisebb hányada hematogén szórás eredménye, természetesen ilyenkor az antibiotikumnak hatékony szöveti szint mellett megfelelő szérumkoncentrációt is el kell érnie, sőt figyelembe kell venni a gócot, azaz a bakteriális szórás helyét (pl. endocarditis).

Az antibiotikumok biohasznosíthatósága, vizeletkoncentrációja

A húgyúti infekciók terápiájában is – ha lehet – per os antibiotikumkezelést folytatunk. Amennyiben az infekció súlyossága vagy a szájon keresztül gyógyszerbevitel nehézsége miatt intravénás kezelést kell indítani, úgy az állapot javulása után kényelmi és anyagi megfontolásokból célszerű minél hamarabb hatékony per os kezelésre váltani. Ilyen esetekben a szekvenciális kezelésnél figyelembe kell venni, hogy a per os adott antibiotikum szérum-, szöveti és vizeletkoncentrációja összevethető legyen a parenterális alkalmazással elérhető szintekkel. A per os bevitt gyógyszer hatékony szintjét befolyásolja a felszívódás és a májban történő elsődleges metabolizmus. Ez az úgynevezett „first pass” effektus az antibiotikumoknál általában csekély, így a biohasznosíthatóság döntően a felszívódástól függ (5).

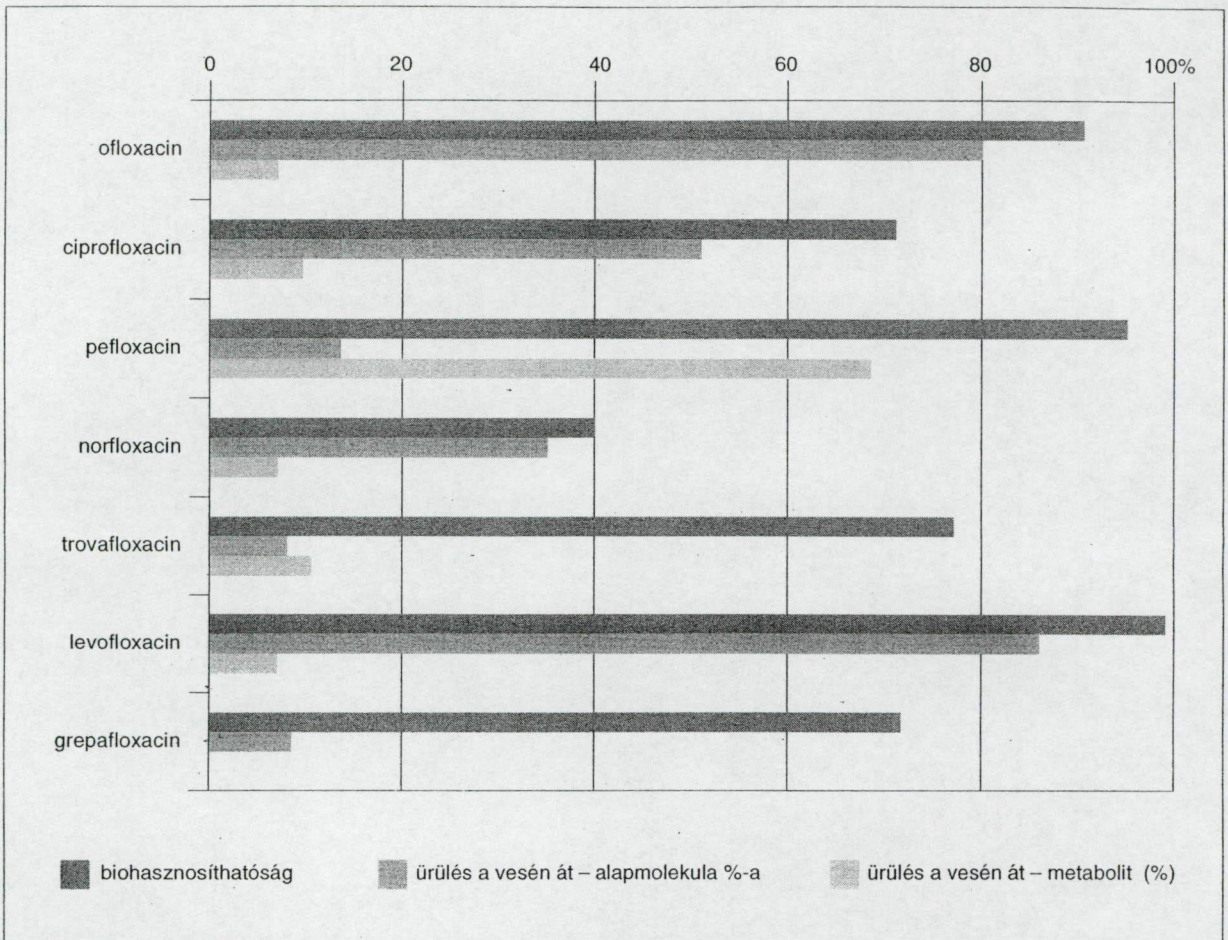
Az antibiotikumok egy részének fontos eliminációs útja a vese, így jelentős vizeletkoncentrációt érnek el. Az is lényeges azonban, hogy a vizeletben antibakteriálisan is hatékony vegyület ürüljön.



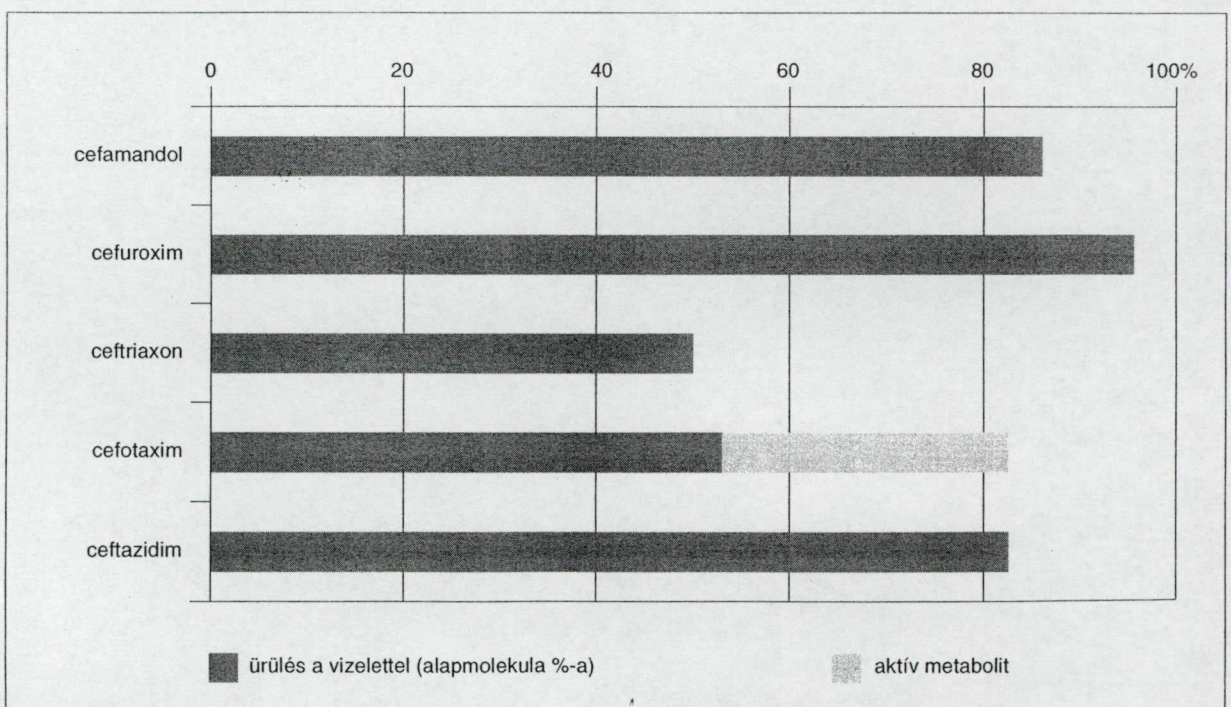
1. ábra. Orálisan adható béta-laktám antibiotikumok néhány farmakokinetikai adata

Az 1. ábrán az orálisan adható néhány béta-laktám antibiotikum, a 2. ábrán a fluorokinolon antibiotikumok biohasznosíthatósága és a vizeletben való ürülés aránya került feltüntetésre (1, 5, 6). A metabolitok általában inaktívak, néhány százalékban azonban fontosak lehetnek, így pl. a pefloxacin egyik vizeletben fellelhető metabolitja a norfloxacin (kb. 20%). Több fluorokinolon esetén (pl. ofloxacin, levofloxacin), bár van aktív metabolit, a vizelettel igen nagy mennyiségben ürülő hatékony alapmolekula mellett jeletősége eltölpül. Az ábrán és a táblázatban feltüntetésre került három új fluorokinolon, amelyek közül a trovafloxacin már forgalomban van, a levofloxacin és a grepafloxacin bevezetés előtt áll. A trovafloxacin és a grepafloxacin csekély mértékben ürül a vizelettel, ezért ezek elsősorban légúti infekciók kezelésére tűnnek alkalmasnak. A levofloxacin csaknem teljesen felszívódik a gyomor-bél traktusból, a hatékony alapmolekula 87%-ban ürül a vizelettel és in vitro hatékony a leggyakoribb húgyúti patogének ellen (1, 5, 11).

A parenterálisan bevitt antibiotikumok biohasznosíthatósága gyakorlatilag 100%. A 3. ábra a csak parenterálisan adható cefalosporin antibiotikumok vizelettel történő ürülését mutatja. Fontos lehet, hogy a cefotaximnak van egy aktív metafolitja, a dezacetil-cefotaxim, amely szintén ürül a vesén át (5, 6). Az alapmolekula és a metabolit között néhány baktériummal szemben szinergén hatást mutattak ki.



2. ábra. Fluorokinolon antibiotikumok néhány farmakokinetikai paramétere



3. ábra. Parenterálisan alkalmazott cephalosporinok ürülése a vizelettel

A vizelet pH-ja befolyást gyakorol egyes antibiotikumok vesén át való ürülésére, ill. az antibakteriális aktivitásra. Alkalmazás hatására a penicillin G, a szulfonamidok, a nitrofurantoin kiválasztása fokozódik, míg a savanyú pH a trimethoprim kiválasztásának kedvez. Az antibakteriális aktivitás a vizelet savanyítása hatására fokozódik, pl. amoxicillin, piperacillin, nitrofurantoin alkalmazásánál, míg a lúgos kémhatás az azlocillin, az aminoglikozidok, a nalidixsav, a kinolonok antibakteriális hatásának kedvez. A pH-változásra kevésbé érzékeny, pl. a cefamandol, a cefotaxim és a ceftazidim (10).

Intrarenális antibiotikumkoncentráció

Kísérletes adatok bizonyítják, hogy az *E. coli* okozta pyelonephritis esetén a gyulladás jelentősen függ a medullában elérhető antibiotikumkoncentrációtól (2, 3). Azonban a veseszövetben elérhető antibiotikumszintekről igen kevés információ áll rendelkezésre, ismereteink döntő többsége állatkísérletek eredményein alapszik. Ilyen vizsgálatok alapján derült ki az, hogy a béta-laktám-antibiotikumok a szérumszintnél alacsonyabb, vagy ugyanolyan koncentrációt érnek el, míg a fluorokinolonokkal a szérumszintet 2–7-szer meghaladó antibiotikumkoncentráció érhető el. Aminoglikozidok adásánál ez a koncentráció még magasabb lehet, egyes vizsgálatok szerint prolongált adásnál elérheti a 70%-ot is (4).

Fontos adat, hogy míg a béta-laktám antibiotikumok pár óra alatt kiürülnek a veséből, addig egyes fluorokinolonok tartósan (>24 óra) hatékony koncentrációt biztosítanak. Ismert, hogy az aminoglikozidok kísérletes körülmények között akár egy év múlva is kimutathatóak még a veseszövetből. Éppen ezért ismételt adás esetén kumulatív toxicitással számolni kell (4).

Antibiotikumkoncentráció a prosztatában

Elsősorban a krónikus prostatitis kezelése okoz jelentős problémát. A nemgyulladt prosztatában a béta-laktám antibiotikumok és az aminoglikozidok csak alacsony koncentrációt érnek el. A szóba jövő antibiotikumok közül a fluorokinolonok penetrációja látszik kielégítőnek. A prostatitisek kezelésében gyakran használt két fluorokinolon, az ofloxacin és a ciprofloxacin prostataszövetben elért koncentrációját mutatja az 1. táblázat.

Png és munkatársai azt találták, hogy azonos dózisú ofloxacin és ciprofloxacin adása után magasabb a prostata ofloxacin koncentráció, annak ellenére, hogy a ciprofloxacin penetrációs aránya kedvezőbb. E magas koncentrációt az ofloxacin magasabb szérumszintjével magyarázzák (12).

1. táblázat. Ofloxacin és ciprofloxacin szérum- és prostatikoncentrációja

	Szérum-koncentráció (mg/ml)	Prostatikoncentráció (mg/g)		Prostata/szérum arány
		6 óra	9 óra	
Ofloxacin	3,90	1,53	0,87	0,37
Ciprofloxacin	1,41	1,06	0,59	0,70

Szérum antibiotikum koncentráció, farmakodinámiás hatás

A megfelelő szérum antibiotikum koncentráció biztosítása elengedhetetlen a szeptikus beteg kezeléséhez. A korábbiakból azonban az is látszik, hogy a szérumkoncentrációnak meghatározó szerepe van a szöveti szintekre is. Egy antibiotikum szérumszintjét több tényező határozza meg, pl. az elérhető csúskoncentráció, a megoszlási térfogat, a felezési idő stb. A fluorokinolonok néhány lényeges farmakokinetikai adatát tartalmazza a 2. táblázat (1, 5). A per os adott fluorokinolonok hamar magas csúskoncentrációt érnek el. Az alkalmazott dózisok mellett a levofloxacin, az ofloxacin, a perfloxacin és a trovafloxacin éri el a legmagasabb szintet. A pefloxacinnak a leghosszabb a felezési ideje. A béta-laktám antibiotikumok felezési ideje 1-2 órán belül van, ez alól kivétel a ceftriaxon, amelynek kb. 8 óra.

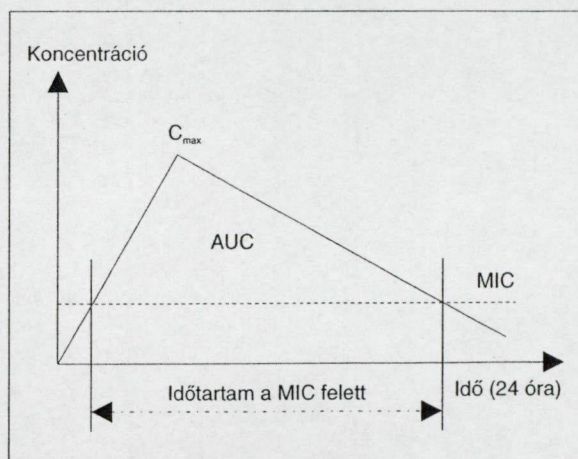
2. táblázat. Fluorokinolonok néhány fontos farmakokinetikai adata

	Per os dózis (mg)	Szérum csúcs- koncentráció (mg/l)	A csúskoncentráció eléréséhez szükséges idő (h)	Felezési idő (h)
Ofloxacin	400	3,5–5,3	0,9–1,4	3,8–7,0
Ciprofloxacin	500	1,8–2,8	1,0–1,5	3,3–6,9
Pefloxacin	400	3,8–5,6	1,5	9–17
Norfloxacin	400	1,4–1,8	1,0–3,0	3,3–7,4
Trovafloxacin	300	4,4	0,7	10
Grepafloxacin	400	1,5	2,0–3,0	5–16
Levofloxacin	500	5,1	1,3	4–8

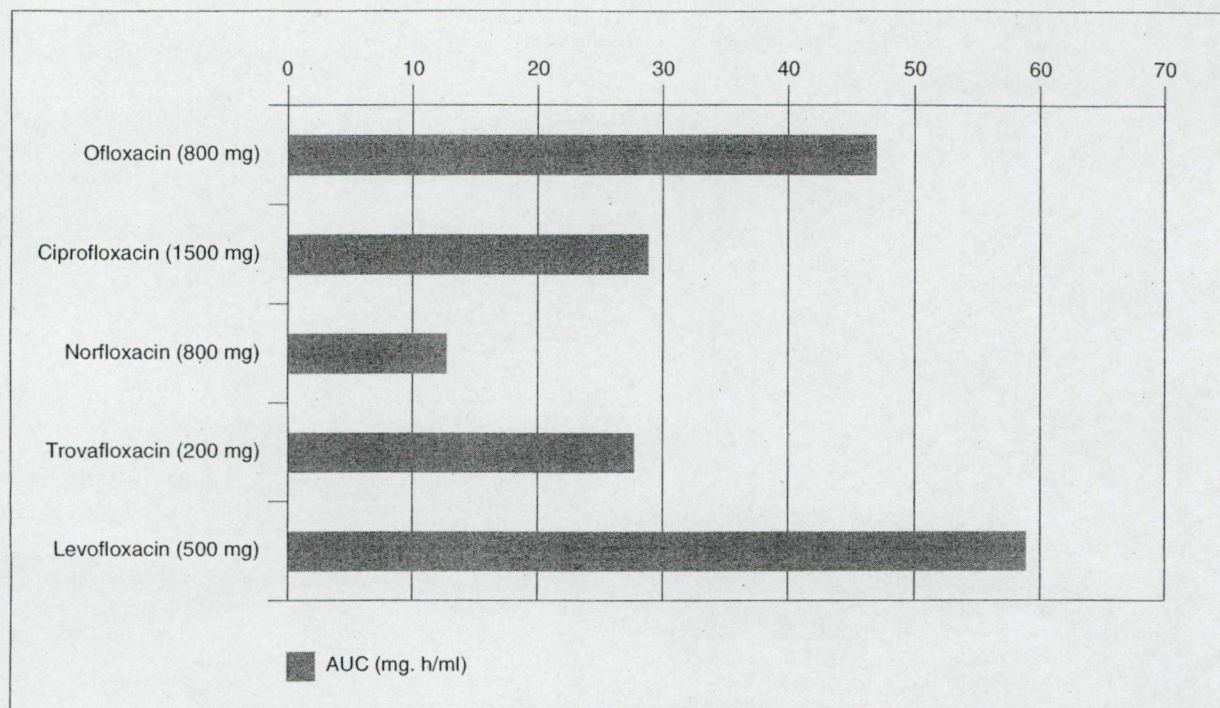
A hatékony dozírozáshoz farmakodinámiás ismereteket is figyelembe kell venni (9). Állatkísérletek és humán vizsgálatok alapján van néhány farmakodinámiás paraméter, amely egy antibiotikumcsoport antibakteriális hatását jelen tudásunk szerint a legjobban jellemez. Az antibiotikumok a szérumban elérnek egy C_{max} csúskoncentrációt, majd egy meghatározott felezési idő alatt a szérumból eliminálódnak. Ezen idő alatt az antibiotikum szérumszintje egy háromszöghöz hasonló görbét ír le. E görbe alatti területet nevezik AUC-nek (area under curve). Az antibakteriális hatékonyság jellemzéséhez természetesen figyelembe kell venni az antibiotikum in vitro antibakteriális aktivitását is az adott baktérium ellen. Ezt az úgynevezett MIC-értékkel szokták megadni (MIC – minimális gátló koncentráció – az a legkisebb antibiotikumkoncentráció, amely egy baktériumot in vitro szaporodásában gátolni képes) (4. ábra).

A vizsgálatok és számítások eredményét három pontban lehet összefoglalni:

1. az aminoglikozidok hatékonyságát a csúskoncentráció (C_{max}) és a MIC hányadosa jellemzi legjobban (koncentrációfüggő),



4. ábra. Farmakokinetikai/farmakodinámiás paraméterek



5. ábra. Néhány fluorokinolon AUC-értéke

2. a fluorokinolonok hatása a görbe alatti terület (AUC) és a MIC hányadosával jellemezhető (5. ábra),

3. a béta-laktám antibiotikumok hatása időfüggő, azaz a hatékonysághoz az szükséges, hogy a MIC feletti antibiotikumkoncentráció időtartama meghaladja a 40%-ot.

Néhány megjegyzés:

– Az aminoglikozidok napi egyszeri dozírozását lehetővé teszi, hogy az aminoglikozidok hatása koncentrációfüggő, a toxicitás döntően a magasabb mélykoncentrációtól függ (mélykoncentráció: az az antibiotikumkoncentráció, amely a következő beadandó dózis előtt mérhető). Lényeges, hogy az aminoglikozidoknak hosszú posztantibiotikus effektusuk van. Ez azt jelenti, hogy már nincs hatékony antibiotikumkoncentráció jelen, de a baktériumok szaporodása csak egy bizonyos idő után indul meg, „tér magához”.

A napi egyszeri adagolás ellenére is meglevő toxicitás, valamint az újabb, nagy hatékonyságú béta-laktámok és fluorokinolonok megjelenése az aminoglikozidok használatát háttérbe szorította. Jelenleg az aminoglikozidokat elsősorban szепtikus kórképekben, kombináció tagjaként alkalmazzuk. Az aminoglikozid monoterápia indikációja erősen beszűkült.

– A fluorokinolonok posztantibiotikus effektusa hosszú, a baktericid hatás függ az antibiotikumkoncentrációtól. Az 5. ábrán az AUC-értékek kerültek feltüntetésre. Természetesen ezek az értékek csak az adott baktérium MIC-értékének figyelembevételével értelmezhetők.

– A béta-laktám antibiotikumok szérumszintjét egy bizonyos határon túl nem érdemes növelni. A teljes baktericid hatás elérhető, ha az antibiotikumszint eléri a MIC négyszeres értékét. A farmakodinámiai adatok nem neutropeniás betegekre vonatkoznak.

Megbeszélés

A húgyúti infekciók terápiája nehéz feladat. Az antibiotikumválasztásnál figyelembe kell venni a kórokozókat, azok rezisztenciaviszonyait. További, rendkívül fontos szempont, hogy megfelelő, hatékony antibiotikumkoncentrációt érjünk el az infekció helyén. Az antibiotikumválasztást és a terápia időtartamát segíti elő a húgyúti infekciók Stamm-féle felosztása (7, 8).

A korábban széles körben alkalmazott sulfonamid-tartalmú készítmények a hazai rezisztenciaviszonyok mellett empirikus terápiára nehezen ajánlhatók, a fosfomicinnel nincs elég tapasztalat, ezért ezek farmakológiai, farmakokinetikai adatai jelen közleményben nem szerepelnek.

Figyelembe véve az antibakteriális aktivitást és a farmakokinetikai szempontokat, jelenleg a felnőttkori húgyúti infekciók terápiájában a fluorokinolonoké a vezető szerep (11). Természetesen a fluorokinolonok terheseknek, ill. szoptató anyáknak nem javasolhatóak. A különböző kinolonkészítmények nem csak antibakteriális aktivitásukban, de farmakokinetikájukban is különböznek egymástól. A jól felszívódó készítményeknél a per os kezeléssel is elérhető a parenterális adagolással egybevethető szérumszint, ill. szövetszint.

Farmakokinetikai szempontok figyelembevételével megállapított javasolható fluorokinolon-dozírozást a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat. Fluorokinolonok dozírozása húgyúti infekciókban

	Enyhe, közép súlyos		Súlyos	
	p. o.	iv.	p. o.	iv.
	mg			
Ofloxacin	1-2 × 200	2 × 200	2 × 400	2 × 400
Ciprofloxacin	2 × 250-500	2 × 200	2 × 500-750	2 × 400-600
Pefloxacin	2 × 400 (1 × 800)			
Norfloxacin	2 × 400			

Irodalom

1. Bergan, T.: Pharmacokinetics of the fluoroquinolones. In: The Quinolones. 2th ed. Ed: V. T. Andriole, Academic Press, San Diego, 1998.
2. Bergeron, M. G.: Therapeutic potential of high renal levels of aminoglycosides in pyelonephritis. J. Antimicrob. Chemother. 1985; 15: 4-9.
3. Bergeron, M. G. et al.: Benefit from high levels of fentamycin in the treatment of E. coli pyelonephritis. Kidney Int 1986; 30: 481-488.
4. Bergeron, M. G.: Treatment of pyelonephritis in adults. Med Clin North Am 1995; 79: 619-649.
5. Dahle, A.: Pharmacokinetics of selected antibacterial agents. Karger, Basel. 1998.
6. Drug Evaluations Annual, 1994. American Medical Association 1993.
7. Graber, H.: Az antibiotikumkezelés gyakorlata. Medicina, Budapest, 1993.
8. Ludwig, E.: A felnőttkori húgyúti infekciók kezelése. gyógyszereink. 1998; 2.
9. Ludwig, E.: Antibiotikumadagolás és klinikai hatékonyság. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 1999; 6: 49-54.
10. Nicolle, L. E.: Measurement and significance of antibiotic activity in the urine. In: Antibiotics in Laboratory Medicine 4th ed. Ed: L.V. Lorian. Williams and Willkins, Baltimore, 1996.

11. *Nicolle, L. E.*: Use of quinolones in urinary tract infection and prostatitis. In: *The Quinolones*: 2th ed. Ed: V. T. Andriole, Academic Press, San Diego 1998.
12. *Png, J. C. D. et al.*: A comparative study of the distribution of ofloxacin and ciprofloxacin in prostatic tissues after simultaneous oral ingestion. *Br. J. Urol.* 1997; 79: 781–784.
13. *Rókusz, L. et al.*: Húgyúti infekciók. Melánia, Budapest, 1998.
14. *Romics I.*: Láz urológiai betegségek és beavatkozások során. In: *Láz állapotok*. Szerk.: Graber H., Magyar T. Springer Hungarica, Budapest, 1998.
15. *Tenke P. et al.*: A prostatitisek új felosztása, etiológiája és diagnosztikája. Az antibiotikumválasztás szempontjai, kezelési stratégiák. Módszertani ajánlás. *Magy. Urol.* 1999; 1: 81–90.

III.

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Budapest
Urológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Kisbenedek László dr.)¹
Szt. László Kórház, Budapest
I. Belgyógyászati Osztály
(osztályvezető főorvos: Szalka András dr.)²
Bajai Kórház,
Urológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Pataki László dr.)³

A felső húgyúti infekciók levofloxacin-kezelésével szerzett első hazai eredmények

Tenke Péter dr.¹, Kisbenedek László dr.¹, Kovács Gábor dr.²,
Pataki László dr.³, Fél Tamás dr.¹

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők felső húgyúti infekciók kezelése során egy új 3. generációs fluorokinolonnal, a levofloxacinnal szerzett tapasztalataikról számolnak be. Harminchat felső húgyúti infekció kezelése során 94%-ban klinikai, míg 90%-ban korai mikrobiológiai gyógyulást értek el. Saját eredményeiket összehasonlítják az irodalomban megtalálható hasonló, de nagyobb beteganyagon végzett összehasonlító kettős vak (ciprofloxacinnal) vizsgálat eredményeivel. A megbeszélés során kitérnek az új generációs csoportba tartozó levofloxacin előnyeire, de ugyanakkor felhívják a figyelmet, hogy meggondolatlan és szakszerűtlen alkalmazásuk az egész antibiotikumcsoport hatáscsökkenéséhez vezethet.

FIRST EXPERIENCE WITH THE TREATMENT OF UPPER URINARY TRACT INFECTIONS WITH THE LEVOFLOXACIN

SUMMARY: Authors present their experiences with the treatment of upper urinary tract infections with a new 3rd generation fluoroquinolone, the levofloxacin. The clinical cure rate of the 36 patients with upper urinary tract infection was 94% while the early microbiologic response was 90%. The results have been compared with the published results of a double blind trial including more patients. In the discussion the advantages of levofloxacin have been detailed such as the disadvantage of its inadequate use (decreased activity of fluoroquinolones).

KEY WORDS: Levofloxacin, clinical cure rate, microbiologic response, upper urinary tract infections.

Bevezetés

A húgyúti infekciók jelentős gondot jelentenek mind gyakoriságuk, mind esetleges súlyos, akár életet veszélyeztető kimenetelük, de nem utolsó szempontból költségkihatásuk miatt. A húgyúti infekciók kezelésében alapvető szemléletváltozás ment végbe az elmúlt évtized során, melynek lényege, hogy komplikáló faktorok (leggyakrabban anatómiai, funkcionális vagy bizonyos alapbetegségek) jelenléte esetén rosszabb gyógyulási és magasabb szövődményaránnal (vesehegesedés, uro-

szepszis, pyelonephritis apostematosa, perirenalis abcessus) kell számolnunk (2, 7, 13, 20). Ebben a klinikai szituációban gyakrabban kell a korábbiakban széles körben alkalmazott antibiotikumokra rezisztens patogénnel számolni (előzetes antibiotikumkezelés, urológiai beavatkozás stb.).

Míg a *nem komplikált felső húgyúti infekciók* 85–90%-ában a fertőzésekért az *E. coli* tehető felelőssé, addig komplikáló tényezők jelenléte mellett megjelennek a egyéb Gram-negatív törzsek, mint pl. *Pseudomonas aeruginosa* (10%) és az *Enterobacter spp.*-ek, a Gram-pozitív baktériumok közül pedig az enterococcusok előfordulása sem ritka (15–30%) (20–23). A felső húgyúti infekciók kezelésénél a súlyos szövődmények elkerülése céljából *fontos az azonnali hatékony antibiotikus kezelés elkezdése* (amennyiben lehetséges, a komplikáló tényezők szanálása is). A választandó antibiotikumnál nem csak a kórokozók elleni hatékonyságot, ill. vizeletben elért antibiotikumszintet, hanem a *veseszöveti koncentrációt* is figyelembe kell vennünk (13, 23). Az amoxicillinek, az első generációs kefalosporinok, ill. a szulfonamidok a hazai *E. coli*val szembeni 25–50%-os rezisztenciaarány miatt empirikus kezelés céljából már nem ajánlottak (12, 24). Figyelembe véve az antibakteriális aktivitás mellett a farmakokinetikai szempontokat is, a felső húgyúti infekciók kezelésénél jelenleg a 2. generációs fluorokinolonok töltik be a vezető szerepet (13, 20, 22, 24). Hazánkban is kedvezőek voltak a tapasztalatok a 2. generációs fluorokinolonokkal (ciprofloxacin, ofloxacin). Az irodalomban egyre gyakrabban olvashatók olyan közlemények, ahol a korábban hatékony fluorokinolonokra rezisztens, vagy azok antibakteriális spektrumába nem tartozó (pl. Gram-pozitív baktériumok) törzsek okoztak infekciót (25). Ezek a tények tették és teszik szükségessé újabb antibiotikumok alkalmazását, elsősorban a komplikált felső húgyúti infekciók terápiájában. A fluorokinolonok újabban kifejlesztett vegyületei általában megtartották a Gram-negatív baktériumok elleni kiváló aktivitásukat, mindemellett hatékonyak a Gram-pozitív kórokozók egy jelentős körére is. Ebbe az új, úgynevezett 3. generációs fluorokinoloncsoportba tartozik a levofloxacin, amely rendkívül kedvező farmakokinetikai tulajdonságokkal is rendelkezik.

Közleményünkben a felső húgyúti infekciók levofloxacinnal történő kezelésével szerzett tapasztalatinkról számolunk be.

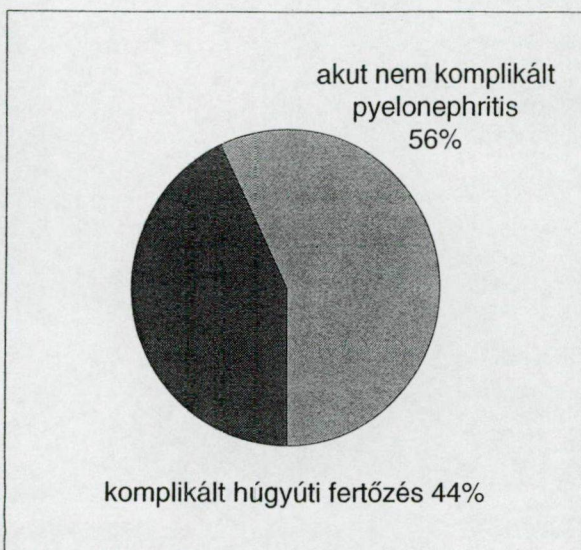
Betegek és módszer

1999. november 15. és 2000. július 1. között 2 centrumban (Bajai és Dél-pesti kórház Urológiai Osztály) nyílt, prospektív vizsgálatot végeztünk a per os levofloxacin klinikai hatékonyságának felmérésére, komplikált és nem komplikált felső húgyúti infekció miatt hospitalizációra került betegeknél.

A fenti időszakban a beválasztási kritériumoknak 36 beteg felelt meg.

Beválasztási feltételek:

- Életkor: >18 év
- Felső húgyúti infekció tünetei (láz, derékfájdalom, leukocitózis, vizelési panasz) ± komplikáló tényezők
- Leukocytaszám >10 fvs
- ≥ 105 cfu/ml csíraszám közepsugaras vizeletből
- negatív terhességi teszt



1. ábra. A felső húgyúti infekciók megoszlása

A kezelt betegek átlagéletkora 49 év, döntő többségük nő volt (78%).

A felső húgyúti infekciók megoszlása az 1. ábrán látható.

Kizárási kritériumnak tekintettük:

- megelőző antibiotikus kezelést 48 órán belül (kivéve, ha erre rezisztencia igazolódott)
- a terhességet és a szoptatást
- teljes obstrukciót (kivéve, ha annak megszüntetése, ill. az esetleges idegentest eltávolítása a terápia befejezését megelőző 48 órában biztosított)
- igazolt prostatitist
- ismert túlérzékenységet a kinolonokkal szemben
- egyéb fennálló infekciót
- amennyiben a kreatinin-clearance <50 ml/min volt.

Az előforduló komplikáló faktorok a következők voltak:

Visszatérő UTI 2 hónapon belül	4
Ureterkő	3
Diabetes mellitus	5
Vesekő	3
Részleges obstrukció	1

A kezelés megkezdése előtt minden esetben a laborvizsgálatok mellett (vizelet-üledék és -tenyésztés, vérkép, vesefunkciós és májfunkciós vizsgálatok) hasi UH-vizsgálatot is végeztünk.

Harminc betegnél (85,3%) napi 250 mg, míg 6 esetben (14,7%) egyszeri 500 mg levofloxacin per os kezelést kezdtünk, melyet 10–14 napig folytattunk. A kezelés klinikai hatékonyságának felmérését a vizsgálat 3–5. napja, a kezelés befejezését követő 5–9. nap, ill. a 4–6. hét között végeztük el.

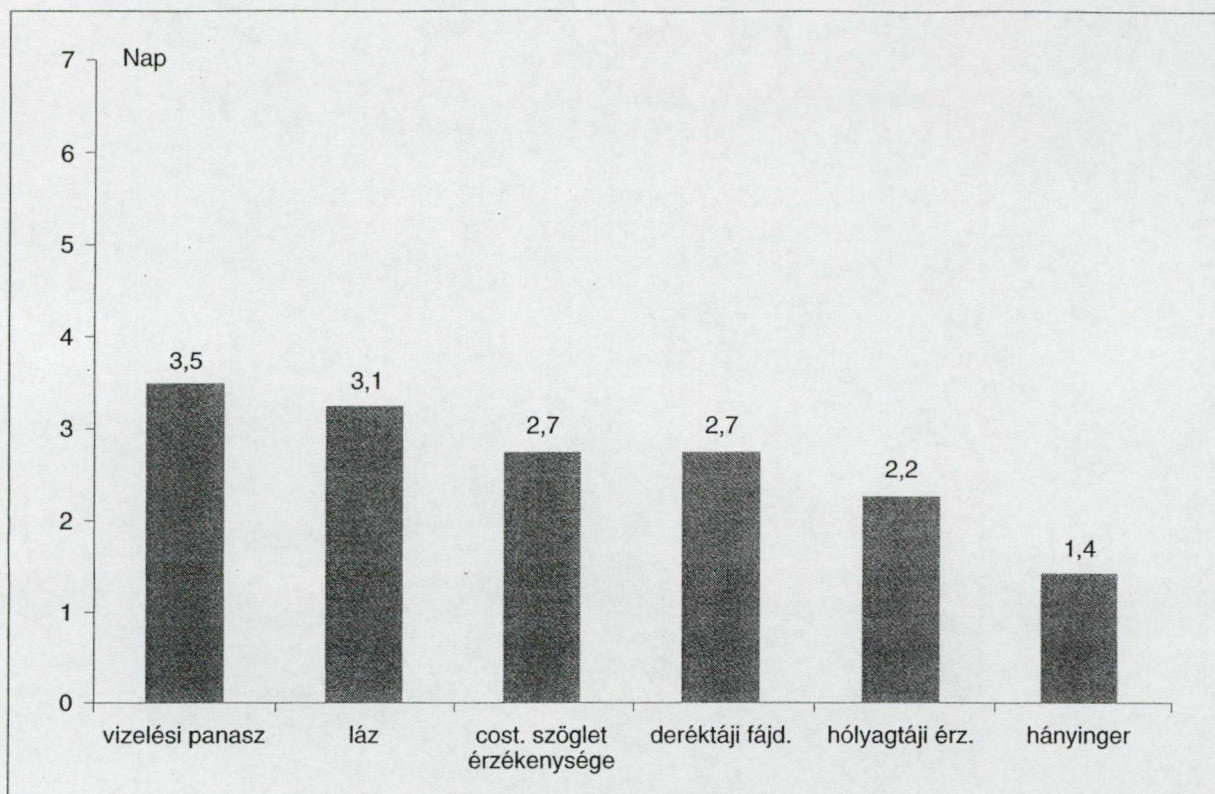
Vizeletbakteriológiai kontrollvizsgálatok a terápiát követően a fent említett időpontokban történtek.

Klinikailag gyógyultnak abban az esetben tekintettük a beteget, amennyiben az aktív infekció minden tünete teljes mértékben megszűnt. A panaszok részleges megoldódása esetén *javultnak* (nem volt szükséges ismételt antibiotikum adása), míg változatlan panaszok esetén sikertelennek tekintettük a kezelést.

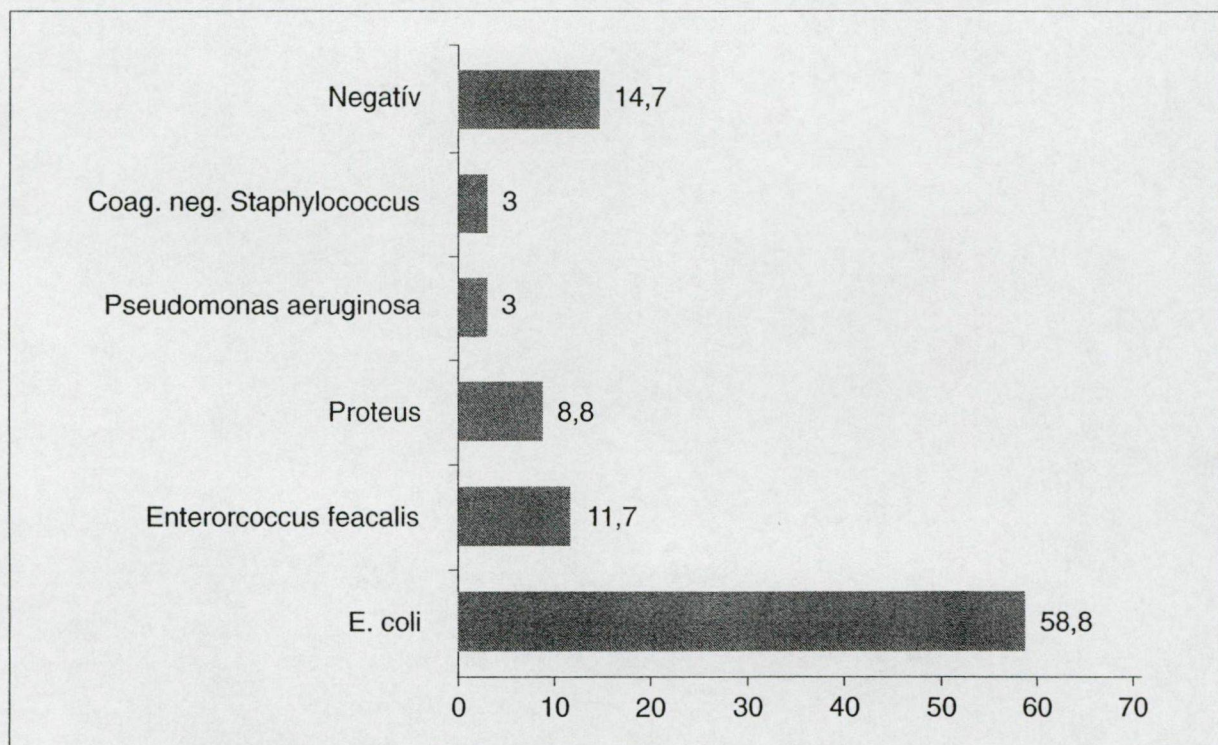
A *mikrobiológiai gyógyulás* kritériuma: negatív vizelettenyésztés, ill. a kezdeti csíraszám $\leq 10^2$ cfu/ml-re csökkenése.

Eredmények

36 kezelt beteg közül 34 (94%) klinikailag gyógyult, míg 2 (6%) betegnél a kezelés sikertelennek bizonyult. A gyógyult betegek mindegyike panaszmentes maradt az egy hónapos kontroll során is.



2. ábra. A panaszok megszűnése



Gram-neg. infekció = 70,6%, Gram-poz. infekció = 29,4%

3. ábra. A kórokozók megoszlása (%)

A levofloxacinkezelés megkezdése után a felső húgyúti tünetek gyorsan átlagosan 4 nap alatt szűntek meg. Leggyorsabban a hányinger (átlagban 1,4 nap), míg legkésőbb a vizelési panaszok szanálódtak (2. ábra).

Kiinduláskor döntő többségben Gram-negatívok (70,6%), ezen belül is *E. coli* (58,8%) tenyésztett ki. Érdekes, hogy anyagunkban 29,4%-ban a kórokozó Gram-pozitív baktérium volt. A patogének megoszlási arányát a 3. ábra szemlélteti.

A mikrobiológiai eredményeket 31 betegnél tudtuk elemezni. A korai mikrobiológiai siker 90% volt. Az egy hónapos kontrollvizsgálaton 20 beteg jelent meg, mely során a bakteriológiai eradikáció 85%-ban tartós maradt.

Mikrobiológiai kudarc 3 betegnél (15%) fordult elő. Egy esetben a klinikai gyógyulás ellenére a bacteriuria megmaradt (*E. coli* 10^4), míg a másik két betegnél levofloxacinnal szembeni rezisztens törzsek jelentek meg (*Pseudomonas aeruginosa* 10^5 , *Enterococcus faecalis* 10^3).

Mellékhatást 3 betegnél (8,8%) észleltünk. Ebből két esetben csak hasmenés, míg egy alkalommal a hasmenés mellett látászavar, szédülés és gyengeség is jelentkezett. Ez utóbbinál kényszerültünk csak a terápia idő előtti megszakítására, de a rövid kezelési idő ellenére (5 nap) a beteg mind klinikailag, mind mikrobiológiailag meggyógyult. A hasmenés, ill. a lágyabb széklet a kezelés megkezdését követő 2. napon jelentkezett, és szinte az egész terápia ideje alatt fennállt.

Megbeszélés

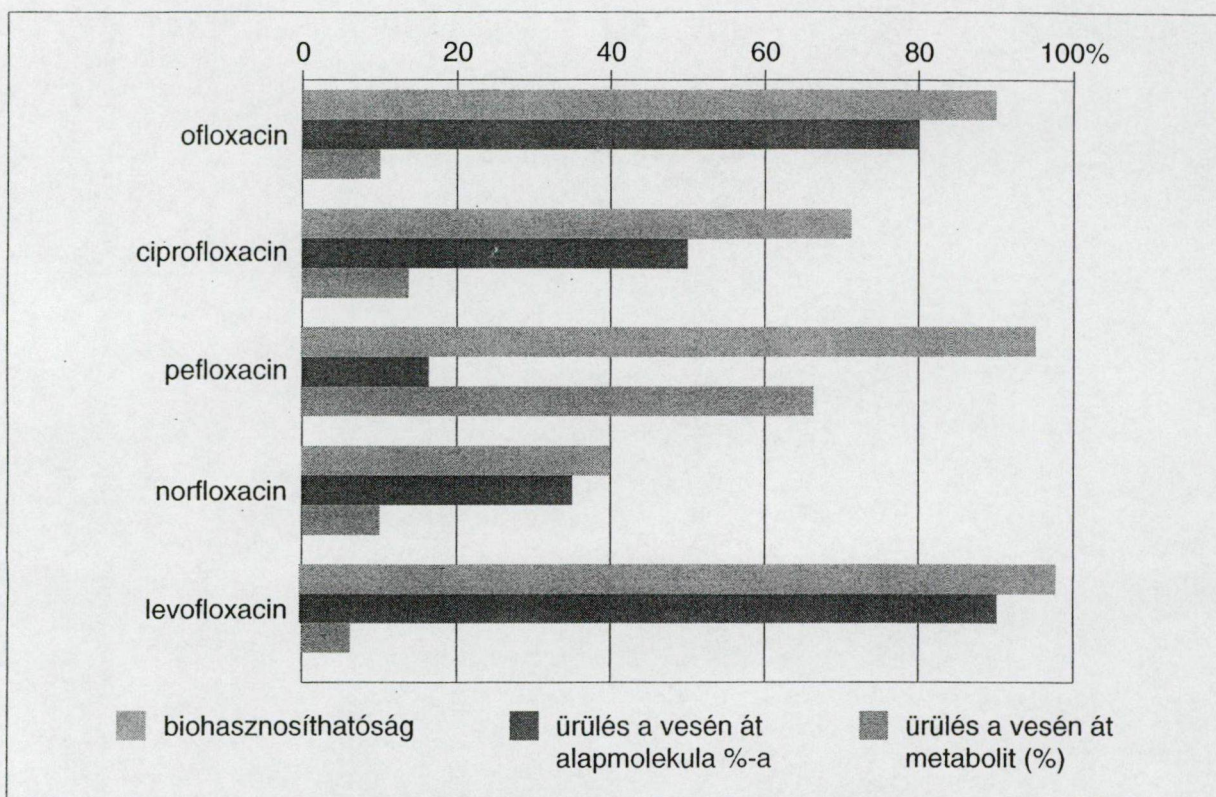
A felső húgyúti infekció kialakulását, ill. annak kimenetelét számos tényező befolyásolja mind a baktérium, mind a szervezet részéről. Az utóbbi évek kutatásai igazolták, hogy egyes uropathogen baktériumok (*E. coli*, *Proteus*) speciális tapadóképességgel – csillókkal, fimbriákkal – rendelkeznek, melyek segítségével sokkal könnyebben juthatnak a felső húgyutakba és tapadhatnak az urotheliumhoz. Mindezen kívül egyéb virulenciafaktorok is (haemolysin toxinok, aerobactin, ill. a tokfelszíni phagocytellenes K-antigének) befolyásolják a szöveti invázió mélységét, ill. gyógyulás során a hegesezés kialakulását. A szervezet részéről a komplikáló faktorokon kívül a vizelet összetételének, a pH-nak, az ozmolaritásnak, az immunológiai tényezőknek és egyéb vércsoportantigéneknek is szerepük van (20, 21, 23).

A mindennapos urológiai gyakorlatban egyre nagyobb számban alkalmazott idegentesteknek (sztentek, katéterek) köszönhetően napjainkban egyre nagyobb arányban kell számolnunk Gram-pozitív kórokozókat (pl. *Enterococcus faecalis*) jelenlétével is (10). A helyzetet sokszor tovább bonyolíthatják a katéterek felszínén megjelenő biofilmek, melyekben a baktériumok mind feno-, mind genotípusaiban eltérhetnek a szabad „planktonic” formájuktól, és ezáltal az antibiotikumokkal szembeni érzékenységük is megváltozhat. Mindezek alapján érthető, hogy a sokszor egyszerűnek tűnő pyelonephritis kezelése számos buktatót rejt. Nem elégedhetünk meg az antibiotikumok rutinszerű alkalmazásával anélkül, hogy ismernénk azok hatásspektrumát, farmakokinetikai és farmakodinámiás jellemzőit.

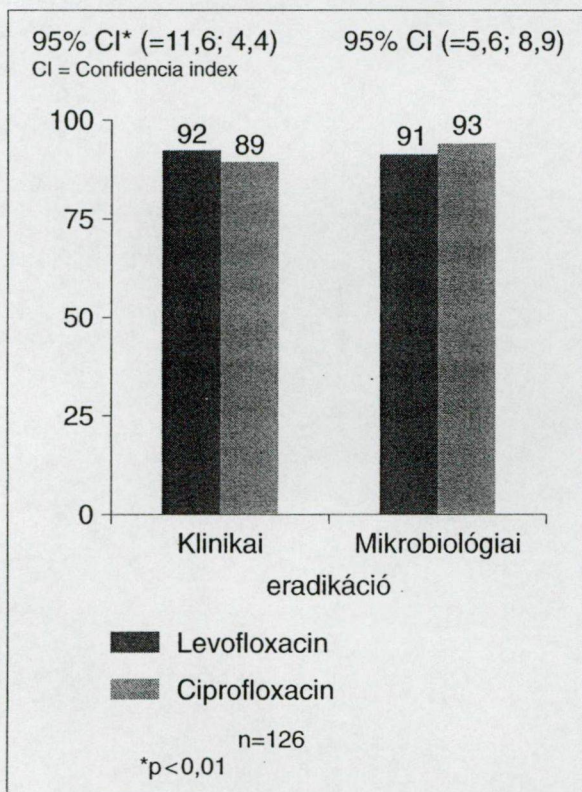
A fluorokinolonok a húgyúti infekciók kezelésében az egyik legkedveltebb antibiotikumcsoport (12, 14, 15). Az egyre bővülő palettán még a témával behatóan foglalkozók számára is egyre nehezebb az eligazodás.

A III. generációs levofloxacin (az ofloxacin balra forgató izomerje) baktericid hatását a DNS szintézisének gátlásával éri el, ami kettős támadáspontú mechanizmussal történik (a DNS giráz és a topoizomeráz IV. enzim gátlásával).

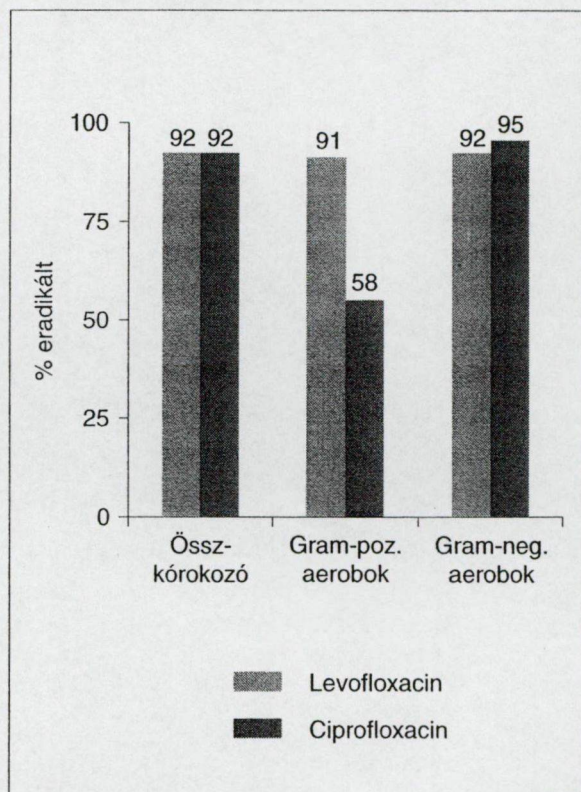
Farmakokinetikai tulajdonságai előnyösebbek, mint a II. generációs fluorkinolonoké (gyakorlatilag teljes a felszívódás a béltraktusból) (1, 3, 5, 11, 17).



4. ábra. Fluorokinolon antibiotikumok néhány farmakokinetikai paramétere



5. ábra. Összesített klinikai és mikrobiológiai gyógyulás a terápiát követő 5–9. napon



6. ábra. Komplikált UTI esetén a mikrobiológiai gyógyulás kórokozók szerint

Hosszú felezési ideje miatt (7-8 óra) elegendő a napi egyszeri adagolás. Mikrobiológiai tulajdonságai a Gram-negatív kórokozók terén közel azonosak a ciprofloxacinnal, viszont jobbak az ofloxacinnál (4, 6, 8).

A II. generációs fluorokinolonokhoz képest jelentősen jobb a Gram-pozitív-ellenes, ill. az intracelluláris kórokozókkal szembeni aktivitásuk (16, 26). Ezeket támasztják alá Richard 31 centrumban végzett kettős vak randomizált levofloxacinnal v. ciprofloxacinnal végzett összehasonlító vizsgálatai is. A komplikált húgyúti infekciók kezelésénél sem klinikai, sem a teljes mikrobiológiai siker arányában nem volt szignifikáns különbség (5. ábra). A levofloxacin elsősorban a Gram-pozitív infekciók terén jelentett előnyt (18, 19) (6. ábra). Meg kell azonban jegyezni, hogy a levofloxacin *E. faecalis* ellen úgynevezett marginális hatékonysággal rendelkezik, azaz csak nagyobb koncentrációban hatékony. A levofloxacinnal a húgyutakban – a farmakokinetikai tulajdonságai miatt – igen magas koncentráció érhető el, amely hatékony lehet ezen kórokozókra is (1, 3, 9).

A levofloxacinnal kisszámú beteganyagon szerzett eredményeink az irodalmi adatokhoz hasonlóak mind a klinikai, mind a mikrobiológiai gyógyulás terén. A Gram-pozitív patogének egyre növekvő urológiai jelentőségét igazolják, hogy vizsgálatunkban az összes infekciók csaknem 30%-át okozták. Ennek hátterében elsősorban az urológiai idegentestek alkalmazásának ugrásszerű növekedése állhat. A Gram-pozitív kórokozók közül leggyakrabban az *Enterococcus faecalis*szal találkozhatunk. A 3 mikrobiológiailag sikertelen eset közül egynél levofloxacinrezisztens *Enterococcus faecalis* igazolódott.

A húgyúti infekciók témaköre szinte minden orvost érint. A „költség-hatékony” kezelés megvalósítása, a rendelkezésre álló gazdag gyógyszerkínálat ismeretén túl megkívánja a kórkép és az ezekkel kapcsolatos tényekre alapozott kezelési elvek ismeretét. A fluorokinolonok rutinszerű alkalmazásának köszönhetően világszerte észlelt növekvő rezisztencia (*E. coli* $\approx 5\%$) felhívja a figyelmet, hogy meggondolatlan és szakszerűtlen alkalmazásuk az egész antibiotikumcsoport hatáscsökkenéséhez vezethet. Mindezek miatt az újabb generációs fluorokinolonok elsősorban komplikált felső húgyúti infekciók kezelésénél kerüljenek előtérbe, ahol a kevert vagy a Gram-pozitív infekciók veszélye magas.

A szerzők köszönetet mondanak a mikrobiológiai vizsgálatok elvégzéséért a Szt. László Kórház mikrobiológiai laboratórium dolgozóinak és kiemelten dr. Bán Éva főorvos asszonynak.

Irodalom

1. Andriole, V. T.: The Quinolones, Academic Press, 1998.
2. Bergeron, M. G.: Treatment of pyelonephritis in adults. Med. Clin. North. Am. 1995; 79: 619–649.
3. Dalhoff, A.: Pharmacokinetics of selected antibacterial agents. Karger 1998.
4. Davis, R., Bryson, H. M.: Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drug. 1994; 47: 677–700.
5. Fish, D.N., Chow, A. T.: The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin. Pharmacokinet. 1997; 32: 101–119.
6. George, J., Morrissey, I.: The bactericidal activity of levofloxacin compared with ofloxacin, D-ofloxacin, sparfloxacin and cefotaxime against *Streptococcus pneumoniae*. J. Antimicrob. Chemother. 1993; 39: 36–39.
7. Hooton, T. M., Stamm, W. E.: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect. Dis. Clin. North. Am. 1997; 11: 551.
8. Isaacson, D. M. et al.: Levofloxacin: a review of its antibacterial activity. Recent Res. Dev. Antimicrob. Agents Chemother. 1996; 1: 391–439.

9. Klimberg, I. W. *et al.*: A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology* 1998; 51: 610–615.
10. Levin, Cs., Morrissey, I., Smith, J. T.: The fluoroquinolones exert reduced rate of kill against *Enterococcus faecalis*. *J. Pharm. Pharmacol.* 1991; 43: 492–494.
11. Lode, H., Borner, K., Koeppe, P.: Pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 27: 33.
12. Ludwig E.: Amit érdemes tudni az antibiotikumokról. *Hippocrates* II/1. 2000. jan.–febr.
13. Meyrier, A., Guibert, J.: Diagnosis and drug treatment of acute pyelonephritis. *Drugs* 1992; 44: 356.
14. Naber, K. G.: Use of quinolones in urinary tract infections and prostatitis. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 11: S1321,1337.
15. Norrby, S. R.: Treatment of urinary tract infections with quinolones. *Antimicrobial Agents*. Washington DC, American Society for Microbiology, 1993: 273–283.
16. Pfaller, M. A., Barry, A. L., Fuchs, P. C.: Levofloxacin disk potency and tentative interpretive criteria for susceptibility tests. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31:1924–1926.
17. Preston, S. L. *et al.*: Pharmacodynamics of levofloxacin. A new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279: 125–129.
18. Richard, G. A. *et al.*: Safety and efficacy of levofloxacin versus ciprofloxacin in complicated urinary tract infections in adults. *Pharmacy and therapeutics* 1998: 534–40.
19. Richard, G. A. *et al.*: Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology* 1998; 52: 51–55.
20. Roberts, J. A.: Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections. *Urol. Clinic North Am.* V. 25. N4. 753–779.
21. Ronald, A. R., Harding, G. K. M.: Complicated urinary tract infections. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1997; 11: 589.
22. Rubin, R. H. *et al.*: General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15 (suppl. 1): 216–227.
23. Stamm, W. E., Hooton, T. M.: Management of urinary tract infections in adult NEJM. 1993; 329: 1328–1334.
24. Tenke P., Kisbenedek L., Fél T.: A felső húgyúti infekciók diagnosztikája és korszerű kezelése. *Antimikrobás spectrum* 2000; 2: 1–12.
25. Wagenlehner, F. M. E., Naber, K. G.: Hospital-acquired urinary tract infections. *J. Hospital Infect* 2000; 46: 171–181.
26. Yamaij, E. *et al.*: In vitro antibacterial activity of levofloxacin against MRSA. *Drugs* 1993; 45 (Suppl. 3): 210.

IV.

A HÚGYÚTI INFEKCIÓK DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE AZ UROLÓGUS SZEMSZÖGÉBŐL

Dr. Tenke Péter

adjunktus

Dr. Kisbenedek László

osztályvezető főorvos

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Budapest

A húgyúti gyulladásos megbetegedések az emberi szervezet igen gyakran előforduló fertőzései közé tartoznak, a légúti infekciók után a második leggyakoribb bakteriális megbetegedés, mely problémával a betegek a családorvosukat felkeresik.

Epidemiológia és rizikótényezők

A húgyúti fertőzéseknél, noha bármilyen életszakaszban és mindkét nemben jelentkezhetnek, az adott korcsoporton belül a nemek előfordulási aránya jellegzetes. Az első három hónapban megfigyelhető fiúdominancia a veseszületett fejlődési rendellenességek nagyobb gyakoriságával, ill. a preputium kolonizációjával kapcsolatos. Ezt követően az arány megfordul, és pubertáskorig csak kismértékű (4–5% → 0,5%), a szexuális élet megjelenésével viszont jelentős (20–30% → 0,5%) különbség alakul ki a két nem között, a nők „javára”. Idősebb korban a prosztatamegnagyobbodás kialakulásával a férfiaknál is megnő az UTI-k száma, így az előfordulási arány ismét közel azonos (35–40% → 20–35%).

A húgyúti fertőzés korlátozódhat csak a hólyagra, de ép húgyúti anatómiai viszonyok esetén is a nők alsó húgyúti infekciójának kb. 30–50 százaléka továbbterjed az urétereken keresztül a vesékre, és így egyidejű tünetmentes veseinfekció is létrejöhet.

Bizonyos anatómiai és funkcionális rendellenességek vagy csökkent immunitással járó alapbetegségek jelentősen megnövelik ezt a veszélyt. Ilyen esetben nemcsak az infekciót okozó baktériumok törzse, hanem virulenciája és antibiotikumérzékenysége is különbözik az ép anatómiai viszonyok mellett fellépő infekciókhoz képest.

Jelenleg a húgyúti fertőzéseket a következőképpen csoportosítják:

- aszimptomatikus,
- szimptomatikus,
- a) akut, nem komplikált alsó húgyúti infekciók nőknél,
- b) akut, nem komplikált pyelonephritis nőknél,
- pyelonephritis gravidarum,
- c) komplikált húgyúti infekciók nőknél és férfiaknál,
- krónikus (subclinical) pyelonephritis.

Komplikáló tényezők: minden olyan anatómiai vagy funkcionális eltérés, mely a normális vizeletelfolyás menetét megakadályozza.

- Obstrukció (kő, prosztatamegnagyobbodás, daganat, fejlődési rendellenességek stb.),

- húgyútak funkciózavarai (neurogén hólyag, VUR),

- idegen testek (állandó katéter, stentek, nephrostomas katéterek),

- urológiai eszközös beavatkozások (cisztoszkópia, ureterorenoszkópia, perkután kőeltávolítás),

- metabolikus vagy egyéb megbetegedések, melyek a „host” szervezet csökkent immunitásával jár (diabetes mellitus, azotemia, vesetranszplantáció utáni állapot, immunszuppressziós vagy kortikoszteroidkezelés, AIDS).

Az UTI kiváltásában a kórokozók széles spektruma vehet részt, de a nem komplikált alsó húgyúti infekciókban viszonylag kevés kórokozóval kell számolnunk. Az esetek 80 százalékában a fertőzésekért az *E. coli* tehető felelőssé, mely a bélflóra tagjaként, mind a gáttájék, mind a periurétrális régió kolonizációjában részt vehet. Számátalan szerocsoportja ismert, de közülük csak néhány uropatogén. Az *E. coli* mellett a bélbaktériumok közül még a *Proteus*- és a *Klebsiella*-törzsek fordulhatnak elő gyakrabban (2–5%). Komplikáló tényező mellett megjelennek az antibiotikumokra sokkal kevésbé érzékeny törzsek, mint pl. *Pseudomonas aeruginosa* (20%) és az *Enterobacter* spp. (22%). A Gram-pozitívok közül, főleg fiatal nőknél, elsősorban a tavaszi időszakban *Staphylococcus saprophyticus*-ra kell gondolnunk (6–10%), de az enterococcusok előfordulása sem ritka.

Általában a húgyhólyagba bejutó baktériumok a vizelet távozásával és a vizelet antimikrobás aktivitása (savanyú pH, magas vagy alacsony ozmolaritás, magas urea- és szervessav-tartalom) következtében eliminálódnak. Az utóbbi évek kutatásai igazolták, hogy egyes uropathogén baktériumok (*E. coli*, *Proteus*) speciális tapadóképeséggel – csillókkal – rendelkeznek a nyálkahártyához. A felső húgyúti infekciókat okozó *E. coli*-törzsek 80–90 százaléknál ún. mannórezisztens P-csillókat is kimutattak.

Nem komplikált alsó húgyúti infekció nőknél (cystitis, urethritis)

Cystitis

Általában szülőképes korban lévő nőknél fordul elő, és gyakran összefügg a szexuális aktivitással. A 20–40 év közötti nők mintegy 25 százalékánál legalább egy alkalommal fellép. Kialakulásuknál az aszcendáló forma a leggyakoribb. A folyamat a nyálkahártyára korlátozódik, az izomréteget általában nem érinti.

Tünetek: gyakori, sürgető vizelési inger, dysuria, égető érzés, urge-inkontinencia, hólyag- és deréktáji érzékenység. Pyuria, bakteriuria, esetenként mikro- (50%) vagy makroszkópos (30%) haematuria. Hőemelkedés előfordulhat, viszont lát nem jellemző.

Diagnózis: klinikai tünetek, fizikális és vizeletvizsgálat alapján. Hasi UH, kiválasztásos urográfia csak recidiváló esetekben, fejlődési rendellenesség, kő stb. gyanújakor indokolt. A vizelet laboratóriumi vizsgálata leukocyturiát >10 fvs, ill. bakteriuriát mutat.

Vizelettenyésztés nem komplikált alsó húgyúti infekció esetén nem javasolt, hisz mind a kórokozó (80% *E. coli*, 6–10% *Staphylococcus saprophyticus*, 2–5% *Proteus*, *Klebsiella*, 1–2% *Enterococcus faecalis*), mind az antibiotikumérzékenysége nagy biztonsággal megjósolható.

Terápia: Az optimális kezelési idő hosszú ideig vitatott volt. Egyesek néhány napos panasz esetén az egyszeri dózist javasolták, hisz segítségükkel a „tradicionális” 7–10 napos kezeléshez hasonló korai sikerarány (90–95%) értek el. Egyszeri

dózis esetén a cél, hogy a húgyúti kórokozókra hatékony antibiotikum kiürülése elhúzódó legyen, és a vizeletben szintje több napon keresztül (3–5 nap) meghaladja a kórokozók MIC₉₀ értékét (egyesek szerint viszont a lassú kiürülés a fokozott rezisztencia kialakulásának veszélyét is magában rejtheti). Ezeknek a követelményeknek a foszfomicin trometamol megfelel. Hatásspektruma széles, biohasználatossága 50 százalék. 12 összehasonlító vizsgálat (8 nyitott, 4 kettős vak) foszfomicin trometamollal 1733 női alsó húgyúti infekció során 75–100 százalék baktériummentességet talált 1 héttel, míg 62–93 százalékot 4 héttel a terápia befejezése után: Stein (1998) 3 randomizált kettős vak placebóval kontrollált vizsgálat során a foszfomicin trometamol hatékonyságát hasonlította össze a 7 napos nitrofurantoin, ciprofloxacin, ill. trimethoprin-szulfamethoxazol- (TMP-SMX) kezeléssel. A klinikai hatékonyság terén nem volt szignifikáns különbség, a baktériummentesség terén viszont már igen.

A monodózis bizonyított hátrányai:

- alacsonyabb késői sikerarány (70–80%),
- az alsó húgyúti infekciók 25–30 százalékában tünetmentes felső UTI is jelen van → kezelésére a monodózis elégtelen,
- recidíva esetén az ismételt kezelés költségesebb,
- a hüvelyben megtelepedett *E. coli* elpusztításához elégtelen,
- a beteg panaszai még tartanak, amikor a kezelés már befejeződött.

A 3–5 napos kezelés a legrövidebb idő, mellyel kielégítő tartós eredmények érhető el.

Fluorokinolonokkal (ofloxacin 200 mg/die, ciprofloxacin 2x100 mg/die, norfloxacin 400 mg/die) és kotrimoxazollal elegendő a 3 nap, míg béta-laktámok esetén (penicillin-, kefalosporin-származékok) a gyors kiürülés miatt minimálisan 5 napos kezelésre van szükség. Hátrányuk még, hogy hatásukat lassabban fejtik ki, mint a bakteriális DNA-ra ható fluorokinolonok. Utóbbiak előnye még, hogy mind a nyugvó, mind a szaporodó baktériumokra is hatással vannak. Újabban a nitrofurantoin-kezelést rövid távra nem javasolják. A kotrimoxazol rutinszerű adása, a házai 30 százalékos *E. coli*-rezisztencia, ill. a gyakoribb mellékhatásai miatt mérlegelendő.

A rövid távú kezelés kudarcának lehetséges okai:

- komplikált húgyúti infekcióval állunk szemben,
- az antibiotikum spektrumából kieső kórokozó okozza,

– a kórokozó *Staphylococcus saprophyticus* tartósabb kezelés (8–10 nap) szükséges,

– az infekció nem valódi UTI.

Rekurráló nem komplikált húgyúti infekció nőkben

Elsősorban fiatal, szexuálisan aktív nők 20–30 százalékában a cystitisek az adekvát kezelés ellenére évente 2–3-szor kiújulnak. A klinikai kép leggyakrabban szokványos cystitisnek felel meg, és a betegek jelentős részénél szexuális kontaktust követően alakul ki. Fontos az esetleges komplikáló (strukturális, funkcionális) tényezők kizárása. Háttérben leginkább genetikai okokat tételeznek fel.

• Életmódra vonatkozó változtatás: bővebb folyadékfogyasztás, szexuális kontaktust követő vizezés, mosakodás, ill. a diafragma és spermicid gél alkalmazásának megszüntetése.

• Alacsony dózisú tartós profilaxis 6–12 hónapon át → cél az enterális patogének kiirtása. Az antibiotikumválasztásnál fontos, hogy lehetőleg a bél és a hüvely normál flórájára ne legyenek kihatással. Ezért kerülendő a béta-laktám típusú antibiotikumok, míg a nitrofurantoint mellékhatásai (pneumonitis, polyneuropathia) miatt nem javasolják. Elsősorban a fluorokinolon-, ill. a kotrimoxazolkészítmények terjedtek el.

Antibiotikum	Napi dózis
Trimethoprim+sulphametoxazol	40+200 mg
Ofloxacin	100 mg
Ciprofloxacin	125 mg
Norfloxacin	200 mg
Nitrofurantoin	50–100 mg
Cephalexin	125–500 mg

• Szexuális aktust követő profilaxis: közvetlen az aktus után egyetlen tableta antibiotikum bevétele, amennyiben az infekció és a szexuális aktus között a kapcsolat igazolható.

• Időszakos irányított „önkezelés”: elsősorban ott jön szóba, ahol az infekció nem hozható összefüggésbe a szexuális kontaktussal. Jó kooperáló beteg esetén javasolható, hogy a tünetek jelentkezésekor azonnal a kezelőorvosa által elrendelt antibiotikumot szedje, legalább 3 napig.

• A szervezet („host”) védekező mechanizmusának erősítése: hőkezelt uropatogén törzsekkel, SolcoUrovac im., ill. URO-VAXOM.

• Helyi ösztrogénadás: posztmenopa-

uzában lévő nők esetében, az ösztrogéntartalmú hüvelykrém alkalmazása, a hüvelyi pH helyreállításán keresztül csökkenti a cystitis periódusok számát.

Míg egyszerű, nem komplikált alsó húgyúti infekciónál a gyulladás csak a hólyag nyálkahártyájára korlátozódik, addig a vesemedence-gyulladásoknál mélyebb szöveti érintettség figyelhető meg. A veseüreghrendszer és a veseparenchyma közötti szoros kapcsolat miatt gyulladásai sem különíthetők el. A felső húgyúti infekciók több, mint 95 százaléka aszcendáló. (6., 7., 8.)

Akut, nem komplikált pyelonephritis

Általában egyoldali, míg a kétoldali folyamat súlyos, néha akut veseelégtelenséggel jelentkező kórfolyamatot produkál. 18–40 év közötti nőknél a leggyakoribb, ami arra utal, hogy a folyamat menete canalicularis-retrográd, tehát a húgycső, hólyag útján terjed a veseparenchymára. Az anamnézisben már rendszerint előfordult nem komplikált alsó húgyúti infekció.

Tünetek: Magas láz (39,5–40,5 °C), ismétlődő hidegrázás, rossz közérzet, deréktáji fájdalom, hányinger, hányás, gyakoribb vizezési ingerek, esetleg szeptikus állapot. Legtöbb szerző szerint a felső, ill. az alsó húgyúti infekciók között a gyorsan kialakuló láz (1–2 óra) a legjellemzőbb differenciáldiagnosztikai jel.

Kórokozója 85–90 százalékban *Escherichia coli*. Kis számban a gyulladás hátterében *Klebsiella pneumoniae*, ill. *Proteus mirabilis* áll. Az alsó húgyúti nem komplikált infekciónál kórokozóként szereplő *Staphylococcus saprophyticus* már nem fordul elő.

Laboratóriumi leletek: emelkedett fehérvérsejtszám, gyorsult vvt.-süllyedés, fehérvérsejtek (>10 fvs látóterenként), vörsvérsejtek, cylinderek a vizeletben. Az esetek 4–5 százalékában nincs pyuria. Teljes uréterelzáródás esetén a vizeletüledék negatív is lehet! A baktériumszám 10³/ml és a betegek 30–40 százalékában egyidejű bakteriemia is megfigyelhető (haemokultúra!).

Diagnózis: a klinikai tünetek, ill. a laboratóriumi eltérések mellett nagy segítséget jelenthet a gyorsan kivitelezhető, olcsó UH-vizsgálat, mellyel nemcsak az elzáródást, ill. az esetlegesen előforduló komplikáló tényezőket (kő, daganat stb.), hanem az intrarenális, ill. pararenális tályogot is kizárhatjuk. Ez utóbbiakra akkor kell gondolnunk elsősorban, ha a beteg a

megkezdett antibiotikus kezelés ellenére tartósan lázas (>72 óra). Elengedhetetlen viszont az UH-vizsgálat korai relapszus, többszörös alsó húgyúti infekciót követő, ill. szeptikus sokkal kombinált vesemenedence-gyulladás esetén. Intravénás urográfia csak gyermekeknél, ill. olyan esetben végzendő, ahol a megelőző UH-vizsgálat valamilyen fejlődési rendellenességet, ill. obstrukciót igazolt.

Terápia: Az UTI kezelésére igen sok antibiotikum áll rendelkezésünkre. A felső húgyúti infekciók kezelésénél, a választandó antibiotikumnál nemcsak a kórokozók elleni hatékonyságot, ill. vizeletben elért antibiotikumszintet, hanem a vese-szöveti koncentrációt is figyelembe kell vennünk. Ezért nem javasoltak a régebbi kinolonok (nailidixsav, oxolinsav), ill. a nitrofurantoin. A hazánkban előforduló 20–30 százalékos szulfonamid-rezisztens *E. coli* miatt a szulfonamid+trimethoprin készítmények adása is mérlegelendő. A kezelést a vizelet bakteriológiai tenyésztésre történő levétele után azonnal, empirikusan meg kell kezdeni.

Az irodalomban az első választandó szerek a fluorokinolonok, tekintettel a kimondottan magas vese-szöveti (cortex és medulla) szintre. A norfloxacin, tekintettel a rosszabb felszívódására, ill. a 30–40 százalékban jelenlevő bakteraemiára, felső húgyúti infekcióknál nem ajánlott. Legjobb eredményeket a fluorokinolonok közül a ciprofloxacinnal (2x250 mg), ill. ofloxacinnal (2x200 mg) érték el (95–98 százalékos siker). Előnyük, hogy szekvenálisan is adhatók, tehát a szeptikus állapot, hányinger, hányás megszűnése után (2–3 nap) az intravénás kezelés per os is folytatható. Mindezek mellett a béta-laktámáz-stabil aminopenicillinek és a 2. és 3. generációs parenterális kefalosporinok is szóba jönnek. A terápia javasolt időtartama 10–14 nap. Kontroll-vizelettenyésztés a kezelés befejezése után 1–2 héttel, ill. ha az anamnézisben UTI szerepelt, még egy hónap után is ajánlott. Amennyiben a beteg láza a célzott kezelés ellenére 3–5 nap alatt nem csökken, komplikáció lehetőségére kell gondolnunk (abszcessus, papilla necrosis). Mindezek mellett fontos az ágynyugalom, bőséges folyadékfogyasztás és a megfelelő diurézis biztosítása.

Pyelonephritis gravidarum

Általában a terhesség második felében és jobboldalt alakul ki. Háttérében a terhes uterusnak az üréterre gyakorolt nyomása, esetenként a terhesség alatt bekövetkezett hormonális változások (HCG) miatt kialakult üréter- és veseregrendszeri hipotónia áll. A terhesek 5–10 százalékában

fordul elő aszimptomatikus bacteriuria, mely leggyakoribb a terhesség 9. és 17. hete között. Kezelés nélkül a terhesség folyamán 30–40 százalékban alakul ki manifest pyelonephritis, mely maga után vonzza az esetleges koraszülést, ill. az alacsony születési súly veszélyét is. Mindezek miatt a tünetmentes bacteriuriát nemcsak kezelni, hanem szűrni is kell (első vizit, 28. héten). (4., 7., 8.)

A terhességi pyelonephritis kórokozó-spektruma megegyezik a nem komplikált felső húgyúti infekcióknál észleltekkkel, tehát itt is az *E. coli* tölti be a vezető szerepet. Mellettük a *Klebsiella pneumoniae*, *proteus* spp. fordul elő említésre méltó számban.

Diagnózis: legfontosabb az UH és a vérképvizsgálat. A vizeletüledék az elzáródás miatt megtévesztően negatív is lehet. IVU csak 6 hónap után, nagyon megfontolt esetben indikálható.

Terápia: Obstrukció esetén a beteg intézeti kezelést igényel, és ennek megszüntetése leggyakrabban üréterkatéterrel vagy double-J sztenttel történik. Sikertelenség esetén az UH vezérelt perkután nephrostoma behelyezése is szóba jöhet. Nem obstruktív, enyhébb eseteket szakvizsgálat után a családorvos is kezelheti. Az antibiotikus kezelés megkezdése előtt javasolt a vizelettenyésztés, majd a kezelést elsősorban béta-laktám + béta-laktámázgátlókkal, 2. ill. 3. generációs kefalosporinokkal kell kezdeni. Ezeken kívül a nitrofurantoin, ill. az első két trimeszterben a kotrimoxazol is adható, habár velük szerényebb gyógyulási arány érhető el (60–70 százalék). A kezelés ajánlott időtartama 14 nap, de esetenként (double-J sztent) a terhesség végéig tartó profilaxis is szóba jöhet.

Komplikált húgyúti infekciók

Komplikált pyelonephritis

Minden olyan felső húgyúti infekció, mely komplikáló tényezők (urogenitális rendszer anatómiai vagy funkcionális rendellenességei, anyagcserezavarok stb.) jelenléte mellett alakul ki, ebbe a csoportba sorolandó. Ide tartozik a férfiaknál kialakuló uroinfekciók (urethritis kivételével) csaknem egésze. Az urológiai kivizsgálás minden esetben ajánlott. Ezen infekcióknál a kórokozók közül az *E. coli* vezető szerepe megszűnik (32%) és megjelennek a „vadabb”, antibiotikumokra sokkal kevésbé reagáló Gram-negatív törzsek (*Enterococcus* 22%, *Pseudomonas* spp. 20%). Tekintettel a kórokozók kiszámíthatatlan antibiotikumérzékenységére, a vizelettenyésztés és a célzott kezelés

elsődleges szempont, főleg ismételt kezelés esetén, ahol a rezisztencia veszélye magas. Végleges gyógyulás csak a komplikáló tényezők megszüntetésével érhető el.

Tünetek: általában megegyeznek a nem komplikált pyelonephritis tüneteivel, de bizonyos esetekben ennél lényegesen enyhébbek (diabéteszeknél, alkoholistáknál, vesetranszplantáltaknál).

Diagnózis: UH, natív RTG, IVU, vérékép, vizeletüledék, vizelettenyésztés, antibiotikumérzékenységi vizsgálat, hemokultúra!

Terápia: obstruktív esetben első teendő az obstrukció megszüntetése. A vizelettenyésztés eredményéig ajánlott antibiotikumok a norfloxacin kivételével a fluorokinolonok (Ciprofloxacinnal 2x500 mg, Ofloxacin 2x200 mg), béta-laktámáz-stabil penicillinek, 2–3. generációs kefalosporinok, karbapenemek, aminoglikozidok. *Pseudomonas*-infekció esetén a fluorokinolonok közül a ciprofloxacinnal alkalmazható legeredményesebben. Szulfonamid+trimethoprim kombináció komplikált felső húgyúti infekciók esetén nem ajánlott. Súlyos szisztémás tünetekkel járó infekciók esetén kombinált kezelés válhat szükségessé. A kezelés időtartama a pyelonephritis súlyosságától függően 2–6 hét. Ha a beteg 4 napos kezelés után is még lázas, úgy a komplikáció (abszcessus) kizárása után az elhúzóódóbb, legalább 4 hetes kezelést javasolt. Amennyiben a komplikáló tényezőket nem szüntettük meg, számolnunk kell a relapszus lehetőségével (50–70%).

Újszülöttek, csecsemők pyelonephritise

Újszülöttkorban az immunrendszer éretlensége miatt a húgyúti infekciók generalizálódásra hajlamosak, így szeptikus állapotnak tekintendők. Fejlődési rendellenességek irányába történő vizsgálat feltétlen szükséges.

Tünetek: étvágytalanság, súlycsökkenés, anaemia, apátia vagy éppen irritabilitás. A láz gyakran hiányzik, esetenként a hőmérséklet szubnormális.

Terápia: Hiba a bizonytalanul bejuttatható per os antibiotikus kezeléssel próbálkozni, ill. a bakteriológiai leletre várni. A kezelést empirikusan 2–3. generációs kefalosporinokkal vagy béta-laktám + béta-laktámázgátló antibiotikumokkal kezdjük a tenyésztés megérkezéséig.

A kezelést két hétig, ill. a klinikai-bakteriológiai gyógyulásig vagy az anatómiai elváltozás műtéti megoldásáig kell folytatni. Relapszus esetén az előző bakteriológiai vizsgálat eredménye alapján kezdjük

a terápiát, majd fenntartó kezelésre (kefalosporin, amoxicillin, béta-laktám+béta-laktamázgátló) térünk át, melyet legalább egy évig folytatunk, melyet ismételt ellenőrző vizsgálat követ. Fejlődési vagy strukturális rendellenesség hiányában a visszatérő húgyúti infekciók 90 százalékának hátterében helytelen vizelési magatartás figyelhető meg. A helyes viselkedés kialakítása (rendszeres időközben végzett vizelés, túlságos visszatartásról való lenevelés) szignifikánsan csökkentette a visszaújulást.

Krónikus (subclínical) pyelonephritis

A veseinterstitium szubklínikus, perisztáló bakteriális infekciója. Ebben a folyamatban lényeges szerepet tölt be a vese nyirokérrendszere. A kórképet a vesekelyhek tágulata és a kérgi hegesezése jellemzi. Obstruktív formában a hajlamosító tényezők következtében a károsodás igen kiterjedt, a veseállomány viszonylag gyorsan leépül, a veseműködés fokozatosan romlik, végül a kétoldali betegség uraemiához vezet.

– A nem obstruktív esetben a progresszió lassúbb, az elváltozások enyhébbek, vesezsugor, urémia csak később és nem mindig alakul ki. Kórokozók hasonlóak a komplikált pyelonephritis kórokozóival.

A gyógyulás a komplikáló tényezők megszüntetésén kívül a hosszú távú antibiotikus kezeléstől remélhető. A veseműködés beszűkülése esetén nephrológiai gondozásba kell venni a beteget.

Pyelonephritis apostematosa

Leggyakrabban uréterobstrukciót követően aszcendáló úton alakul ki, de ritkán nem komplikált pyelonephritis szövődmenyeként is létrejöhethet. Ilyenkor a virulens kórokozók (*E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) a hirtelen fellépő üregrendszeri nyomásfokozódást követően a fornixokon át a vese interstitiumába jutnak, a vese felszínéig terjedő gyulladásos infiltráció jön létre, melyből a vesében tályogok alakulnak ki.

Tünetek: ismétlődő láz, hidegrázás, septicus állapot, az érintett oldal heves fájdalmával.

Diagnózis: hasi UH, CT, jelzett fehérvérsejt-izotóp, vizeletleoltás, hemokultúra, esetleg kiválasztásos urográfia.

Terápia: Fekvőbeteg-intézetben a leoltási eredményig empirikusan javasolt antibiotikumok:

- fluorokinolonok (csak ofloxacin, ciprofloxacin),
- harmadik generációs kefalosporinok,
- carbapenemek,

– aminoglikozidok (netilmycin, amikacin) adása, majd célzott kezelés.

A mikrobiológiai vizsgálat alapján a megkezdett antibiotikumterápia módosítható. Miután a javasolt kezelés 6–8 hét, ezért a terápiában szekvenciális lehetőséget figyelembe véve a fluorokinolonoknak kiemelt szerepe van. Obstrukció esetén perkután nephrostomia, kezelésre nem reagáló esetben nephrectomia végzendő.

Húgyúti infekciók férfiaknál Urethritis

Az urethritis egy részét a szexuális úton terjedő *N. gonorrhoeae* (jellemző a sárgás váladékozás), míg több mint a felét *Chlamydia trachomatis* (30–60%), ill. az *Ureoplasma urealyticum* (20–25%) okozza. A bakteriális eredetű urethritis ritkák, leggyakrabban eszközös vizsgálatokat követik.

Tünetek: cystitisszel azonosak, de a férfiaknál húgycsőfolyás, égető érzés vizeléskor, a jellemző láz és gyakori vizelési inger nélkül.

Diagnózis: frissen ürített vizelet mikroszkópos vizsgálata, húgycsőváladék-kenetkészítés, „három pohár”-próba, prosztatatapintás. Teljes körű mikrobiológiai vizsgálat csak speciálisan felkészült laboratóriumban lehetséges (tenyésztés, antigén-antitest kapcsolódásán alapuló módszerek, DNA hibridizációs technika, amplifikációs, szerológiai eljárások).

Terápia

Tekintettel arra, hogy a GU 20–30 százalékban kevert infekcióval állunk szemben (leggyakrabban *C. trachomatis*), így kezelésükkor is eleve mindkét kórokozó ellen hatékony kombinációt kell alkalmaznunk, és minden esetben a partnert is kell kezelnünk.

Az 1998-as STD ajánlás (1998 Guidelines for treatment of Sexually Transmitted Disease): egyszeri 250 mg Ceftriaxon v. 500 mg Cefotaximum im. + 2x100 mg Doxycyclin v. 2x200 mg Ofloxacin 7 napig.

Igazolt *C. trachomatis* urethritis esetén:

- 1,0 g per os egyszeri azithromycin, vagy
- doxyciklin 2x100 mg 7 napig (ez a napi dózis duplája 8%-ban hatástalan), vagy

– 2x200 mg vagy 1x400 mg ofloxacin 7 napig, vagy

– 4x500 mg erytromycin 7 napig (gastrointestinális mellékhatás) ajánlott.

A ritkább bakteriális urethritis kezelése elve azonos a cystitisével, így az első választandó szerek a fluorkinolonok (2x200 mg ofloxacin, 2x250 mg ciproflo-

xacin, 2x400 mg norfloxacin). A terápia ideje 3–5 nap.

Prostatitis

A prostatitis az 50 év alatti férfiak leggyakoribb urológiai megbetegedése, 50 év felett pedig a 3. helyen áll. Az urológiai panaszokkal jelentkező férfiak több mint 25 százalékában fordul elő, és a férfiak 50 százaléka az élete során legalább egyszer találkozik a betegség tüneteivel. Gyakorisága ellenére még mindig keveset tudunk a betegségről.

A prostatitis etiológiája jelenleg sem teljesen tisztázott, lefolyását számtalan tényező befolyásolhatja. Leggyakrabban aszcendáló úton alakul ki, amikor a kórokozók elsődlegesen az urethra alsó szakaszán telepednek meg, majd különböző tényezők hatására a felsőbb húgyutakba, így a prosztatába kerülhetnek. A kolonizáció szempontjából a szexuális kontaktusnak jelentős a szerepe. Az utóbbi időben egyre nagyobb hangsúlyt fordítanak számos más tényezőkre is, mint pl.: az emelkedett intraprostatikus nyomás, a prostaticus ductusokba történő refluxos vizeletáramlás, a prosztatakövek felszínén kialakult biofilmek, a prosztatába került urát-kristályok, stressz és egyéb pszichológiai faktorkok, ismeretlen kórokozók, ill. egyéb immunológiai folyamatok. A húgyúti infekciók, így a prostatitis kialakulásában is, a haematogen és a lymphogen útnak egyaránt csekély a szerepe.

1996 óta a National Institutes of Health (NIH) javaslatára új felosztást vezettek be:

- I. típus: akut bakteriális prostatitis,
- II. típus: idült bakteriális prostatitis,
- III. típus: idült kismencedei fájdalom-szindrómák,
 - a. gyulladásos eredetű idült kismencedei fájdalom-szindróma (régebben idiopathiás prostatitis),
 - b. nem gyulladásos idült kismencedei fájdalom-szindróma (régebben prostatodynia),
- IV. típus: aszimptomatikus prostatitis.

Diagnózis

A prostatitis diagnosztikájában változatlanul legnagyobb a jelentősége a Meares és Stamey által leírt „három pohár”-próbának, ill. a prosztata-masszáttal mikroszkópikus és bakteriológiai vizsgálatának. A masszázis előtti és utáni vizeletvizsgálat szenzitivitása, ill. specificitása 91 százalék.

A betegek 30 százalékánál a vizeletáramlás sebességének csökkenése figyelhető meg, urodinámiai vizsgálattal igazolt

intraprostaticus nyomásemelkedés mellett. Tekintettel a betegek változatos fajtájú és súlyosságú panaszaira, a jóindulatú prosztata megnagyobbodáshoz hasonlóan tüneteket felmérő kérdőívek, „symptom score”-ok segítik a diagnózis felállítását, ill. a kezelés eredményének lemerését. Hazánkban mostanában kezd elterjedni az ún. „Washington Symptom Score” (UWSS).

I. Akut bakteriális prostatitis (5–10%)

A négy típus közül ennek a diagnózisra a legegyszerűbb, hiszen a vizeleti panaszok mellett akut gyulladás tünetei is megfigyelhetők (láz, fvs, fájdalmas, tésztatapintatú prosztata). Napjainkban a kórokozók döntő többsége Gram-negatív enterális patogén (75%), ezek közül is a leggyakoribb az *Escherichia coli*, de az esetek 25 százalékában már Gram-pozitív baktériumokkal is kell számolnunk. A bakteriális prostatitis kezelésének talán a legfontosabb sarokpontja a megfelelő antibiotikum kiválasztása. Fontos, hogy az illető antibiotikum a mikrobiológiai elvárások mellett, a megfelelő szöveti szint elérése végett jó lipoldékonysággal, alacsony fehérvérkötődéssel, megfelelő disszociációs hányadossal (pKa) rendelkezzen, és hatását alkalikus környezetben is kifejtse. Ezeknek a követelményeknek legjobban a fluorokinolonok (ofloxacin, ciprofloxacin) felelnek meg, így érthetően a vizelet-tenyésztés eredményéig empirikusan az első választandó szerek.

E készítmények jó tolerálhatósága és kevés mellékhatása is fontos, hiszen a krónikus prostatitis kialakulásnak veszélye miatt a kezelést az akut tünetek megszűnte után, még legalább 4–6 hétig kell folytatni.

II. Krónikus bakteriális prostatitis (5–10%)

Tünetei árnyaltabbak, mint akut esetben. A betegek 61 százalékánál alhasi fájdalom, 16 százalékánál dysuria, 12 százalékban áttetsző húgycsőváladékozás, 9 százalékban visszatérő húgyúti infekció, és 1 százalékban szexuális probléma figyelhető meg. A masszázs utáni vizeletben a fvs-ek száma >10, és a kórokozók döntő többsége (95%) Gram-negatív (85% *E. coli*). A kezelést itt is fluorokinolonokkal kell kezdeni és legalább 1–2 hónapig folytatni (75–95% siker ofloxaccinnal, ciprofloxaccinnal). Újabb vizsgálatok alapján bevezető kezelésre a szulfonamidokat már nem javasolják, mivel alkalikus környezetben hatásuk nem megfelelő (40–50%-os sikerarány). Fenntartó kezelésre – a betegek szubjektív és objektív javulásától függően – 3–12 hónapig folytatandó a kezelés, mivel a prosztatakövek felszínén képződött

ún. „biofilmben” megtelepedett baktériumok pusztulása csak a tartós kezeléstől várható. Ezen időszak alatt már a szulfonamidok adását is javasolják. A relapszusok leggyakoribb oka a kezelés idő előtti befejezése.

III. a. Gyulladásos eredetű idült kismencedejei fájdalom szindróma (50–60%)

A klinikai tünetek és a vizelet mikroszkopos vizsgálatának eredménye a krónikus bakteriálishoz hasonló, viszont a masszázs utáni vizeletből hagyományos módon kórokozó nem tenyésztendő ki. Régebben ebben a körképben hangsúlyozott *Chlamydia trachomatis*, ill. *Ureoplasma urealyticum* mellett ma egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak más kórokozóknak (Gram-negatív, Gram-pozitív, ill. anaerob baktériumok), az intraprostaticus refluxnak, ill. az így megemelkedett prostata-urea- és kreatinintartalomnak. Mindezek következtében a jelenleg elfogadott bázisterápiában, az 1–3 hónapos antibiotikus kezelés mellett (ofloxacin 2x200 mg, ciprofloxacin 2x500 mg) jelentős szerephez jutottak az alfa-blokkolók és a rozspollenkivonatok, melyek adása 6–8 hónapig tanácsos (70–75%-os javulás).

Mindezek mellett kiegészítő kezelésként jönnek szóba a nem szteroid gyulladáscsökkentők, az életmód-változtatás, a masszázs, az allopurinol, a termoterápia, ill. bizonyos esetekben a sebészi beavatkozás.

III. b. Nem gyulladásos eredetű kismencedejei fájdalom szindróma (30–40%)

A klinikai képre ugyanaz jellemző, mint a bakteriális, ill. a nem bakteriális prostatitisre, de gyulladásnak jele nincs, így sem leukocyturia, sem bacteriuria nem figyelhető meg. A körkép hátterében a hólyagnyi, ill. a medencefenék izmainak fokozott tónusa áll, így kezelésüknél is az alfa-blokkolók, rozspollenkivonatok, ill. izomellazítók jutottak vezető szerephez.

IV. Aszimptomatikus prostatitis

Tünetmentessége miatt leggyakrabban műtéti anyag szövettani feldolgozásakor, emelkedett PSA- (prosztataspécifikus antigén) érték miatt végzett biopszia során kerül felismerésre. Fertilitási problémák miatt vizsgált betegek között egyre nagyobb számban fedeznek fel tünetmentes prostatist.

A húgyúti infekciók témaköre szinte minden orvost érint. A „költséghatékony” kezelés megvalósítása, a rendelkezésre álló gazdag gyógyszerkínálat ismeretén túl megkívánja a körkép és az ezekkel kapcsolatos tényekre alapozott kezelési elvek ismeretét.

Szétbontott ICN

(Reuters) Három vállalatra bontják a kaliforniai ICN Pharmaceuticals Ins. gyógyszercéget. A nevét megtartó anyavállalat két leányvállalata részvénytöbbséget megtartva az észak- és latin-amerikai piaccal foglalkozik majd, élén az eddigi ICN-elnök Milan Paniccsal, aki a másik két cég elnöke is lesz. A harmadik vállalat, az ICN International székhelye Moszkvában lenne, ez venné át az anyavállalat tevékenységét Kelet- és Nyugat-Európában, valamint a Csendes-óceán térségében.

Felszámolják a Pharmafontanát?

A beszállítók kezdeményezték a Pharmafontana felszámolását, de az erről első fokon megszületett végzés ellen fellebbezést nyújt be a cég. A gyógyszer-kereskedelmi vállalat a legjelentősebb vagyontárgya a Reallízing 96-os kötvények mögött. A cég tulajdonosa a Reallízing 96 Kötvénytulajdonosok Egyesülete, amely a Pharmafontanát karcsúsítással kívánta átalakítani. A folyamatot azonban lassította, hogy nehézségekbe ütközött az átalakulási mérleg elkészítése. A cég jövőjéről júliusban döntenek a tulajdonosok.

Egyesül a Pfizer és a Warner-Lambert

Fenntartásokkal ugyan, de engedélyezte a Pfizer és a Warner-Lambert gyógyszergyár egyesülését az amerikai versenyhivatal. Ezzel a világ legnagyobb gyógyszeripari konszernje jön létre 90 ezer alkalmazottal és évi 31 milliárd dolláros forgalommal. Az amerikai szövetségi kereskedelmi bizottság (FTC) előírta, hogy a Pfizernek meg kell válnia több termékétől is – a Viagra nincs ezek között. A cég részvéncsere keretében 2,75 saját papírt adja a Warner-Lambert egy részvényéért. A Warner-Lambert vezetése eredetileg az American Home Productsszal akart egyesülni, de jelentősen nagyobb ajánlatával végül a Pfizer lett a befutó a részvényeseknél.

Inzulin nélkül

Inzulintermelő sejtek beültetésével számos betegnél elérték, hogy hasnyálmirigyük kellő mennyiségű inzulint bocsásson ki, így szükségtelemmé vált a páciensek injekciózása. A New England Journal of Medicine-ben ismertetett eredmények szerint hét – 29–54 éves –, I. típusú cukorbetegségben szenvedő beteg a beavatkozás után legalább egy évig nem szorult inzulininjekcióra.

V.

HÚGYÚTI BAKTERIÁLIS INFEKCIÓK Diagnosztikus és terápiás irányelv

1. Bevezetés
 - 1.1. A húgyúti bakteriális infekciók csoportosítása
 - 1.2. Fogalmak és definíciók
2. Aszimptomatikus bakteriuria
3. Nem-komplikált húgyúti infekciók felnőttkorban
 - 3.1. Akut, nem-komplikált alsó húgyúti infekció (cystitis) menopausa előtti, nem-terhes nőkben
 - 3.1.1. Etiológia
 - 3.1.2. Klinikum
 - 3.1.3. Diagnózis, differenciáldiagnózis
 - 3.1.4. Terápia
 - 3.1.5. Terápia utáni követés
 - 3.2. Akut, nem-komplikált felső húgyúti infekció (pyelonephritis) menopausa előtti, nem-terhes nőkben
 - 3.2.1. Etiológia
 - 3.2.2. Klinikum
 - 3.2.3. Diagnózis
 - 3.2.4. Terápia
 - 3.2.5. Terápia utáni követés
 - 3.3. Nők recurráló, nem komplikált húgyúti infekciója
 - 3.3.1. Etiológia
 - 3.3.2. Klinikum
 - 3.3.3. Diagnózis
 - 3.3.4. Kezelés és megelőzés
 - 3.4. Nők nem-komplikált húgyúti infekciója menopausa után
 - 3.4.1. Etiológia
 - 3.4.2. Klinikum
 - 3.4.3. Diagnózis
 - 3.5. Akut, nem-komplikált húgyúti infekciók fiatal férfiakban
 - 3.5.1. Etiológia
 - 3.5.2. Klinikum
 - 3.5.3. Diagnózis
 - 3.5.4. Kezelés
4. Komplikált húgyúti infekciók felnőttkorban
 - 4.1. Definíció
 - 4.2. Diagnózis
 - 4.3. Kezelés, követés
 - 4.3.1. Pyelonephritis apostematosa
 - 4.3.2. Pyonephros

- 4.3.3. Abcessus paranephriticus
- 4.4. Terhesség
 - 4.4.1. Etiológia, klinikum, diagnózis
 - 4.4.2. Kezelés
- 4.5. Diabetes mellitus
 - 4.5.1. Etiológia
 - 4.5.2. Klinikum
 - 4.5.3. Diagnózis
 - 4.5.4. Kezelés
- 4.6. Veseelégtelenség
 - 4.6.1. Etiológia
 - 4.6.2. Diagnózis
 - 4.6.3. Kezelés
- 4.7. Vesetranszplantáció
 - 4.7.1. Etiológia
 - 4.7.2. Klinikum, diagnózis
 - 4.7.3. Kezelés
- 4.8. Urológiai komplikált húgyúti infekciók és kezelésük
 - 4.8.1. Húgyúti kövesség melletti HI
 - 4.8.2. A katéterezés kapcsán kialakuló infekciók patogenezise:
 - 4.8.2.1. Állandó katéterrel kapcsolatos infekciók kezelése:
- 5. Uroszepszis
 - 5.1. Etiológia
 - 5.2. Klinikum (korai tünetek és panaszok)
 - 5.3. Diagnózis
 - 5.4. Kezelés
- 6. Speciális fertőzőési formák
 - 6.1. Urethritis
 - 6.1.1. Etiológia
 - 6.1.2. Klinikum és diagnózis
 - 6.1.3. Kezelés
 - 6.2. Epididymitis
 - 6.2.1. Etiológia
 - 6.2.2. Tünetek
 - 6.2.3. Diagnózis
 - 6.2.4. Terápia
 - 6.2.5. Szövődmény
 - 6.3. Prostatitis
 - 6.3.1. Epidemiológia
 - 6.3.2. Etiológia
 - 6.3.3. Tünetek
 - 6.3.4. Diagnózis
 - 6.3.4.1. Akut bakteriális prostatitis
 - 6.3.4.2. Krónikus bakteriális prostatitis
 - 6.3.4.3. Gyulladásos eredetű idült kismencedei fájdalom szindróma
 - 6.3.4.4. Nem gyulladásos eredetű kismencedei fájdalom szindróma
 - 6.3.5. Kezelés
 - 6.3.5.1. Akut bakteriális prostatitis

- 6.3.5.2. Krónikus bakteriális prostatitis
- 6.3.5.3. Gyulladásos eredetű idült kismedencei fájdalom szindróma
- 6.3.5.4. Nem gyulladásos eredetű kismedencei fájdalom szindróma
- 6.3.5.5. Aszimptomatikus prostatitis
- 7. Húgyúti fertőzések csecsemő- és gyermekkorban
 - 7.1. Etiológia
 - 7.2. Patogenezis
 - 7.3. Klinikum
 - 7.4. Diagnózis
 - 7.5. Kezelés
 - 7.6. Aszimptomatikus bakteriuria csecsemőkorban
- 8. Az urológiai beavatkozások perioperatív antibiotikum profilaxisa
 - 8.1. Bevezetés
 - 8.2. SZAP indikációja
 - 8.3. SZAP ideje
 - 8.4. SZAP az urológiai beavatkozások típusai szerint

Készült az Urológiai Szakmai Kollégium
és az Országos Urológiai Intézet megbízásából

HÚGYÚTI BAKTERIÁLIS INFEKCIÓK Diagnosztikus és terápiás irányelv

Összeállította

*Tenke Péter dr., Szalka András dr., Mészner Zsófia dr., Romics Imre dr.,
Kisbenedek László dr.*

1. BEVEZETÉS

A statisztikai adatok azt mutatják, hogy a húgyúti infekciók igen gyakori megbetegedések. Nőkben ezek az infekciók sokkal gyakrabban alakulnak ki, mint férfiakban (minden 3-4. nő életében legalább 1 fertőzés előfordul). Ennek az a magyarázata, hogy: *a)* nők urethrája rövidebb, mint a férfiaké; *b)* végbélnyílásuk közelebb van a meatus urethrae-hoz; *c)* nőkben a meatus urethrae környéke rendszerint mindig nedves; *d)* a prosztataváladéknak antibakteriális effektusa van.

1.1. A húgyúti infekciók (HI) csoportosítása

A húgyúti fertőzéseket évtizedeken keresztül lokalizáció szerint (alsó és felső HI) csoportosították. Az elmúlt 10–15 évben alapvető szemléletváltozás következett be. A legfontosabb kérdés az, hogy a beteg rendelkezik-e vagy nem komplikáló tényezővel. Ezért megváltozott az antibiotikummal történő kezelési stratégia is. A nemkomplikált húgyúti fertőzéseket jól meghatározható rövidebb ideig, a komplikáltakat individuálisan, hosszabb ideig kezelik.

Feltételezhetően komplikált HI-ra van gyanú az alábbi esetekben:

- Férfiakban (prosztata!);
- Csecsemő- és gyermekkorban;
- Mindkét nemben, az idősokban > 55 év;
- Kórházi eredetű fertőzés felléptekor (nosocomialis HI);
- Terhességben (vitatott);
- Húgyutakban jelen levő idegen testek esetén: állandó katéter, ureter-, urethra-stent, perkutan nephrostoma
- Megelőző urológiai manipulációt követően;
- Obstrukció mellett: (minden olyan tényező, mely a szabad vizeletáramlást megzavarja: kő, prosztatamegnagyobbodás, daganat, fejlődési rendellenességek stb.)
- Húgyutak funkciózavarai esetén (neurogén hólyag, VUR);
- Ha rövid idővel korábban antibiotikum-terápia történt;
- Ha a beteg vizsgálatkor a tünetek már több mint 7 napja fennállnak;
- Diabetes mellitusban;
- Immunszupprimált állapotokban pl. transzplantáció utáni állapot, veseelégtelenségben;
- Az urothelium kémiai vagy irradiációs károsodásakor;
- Ezen újabb klasszifikációs szempont figyelembevételével a felnőttek húgyúti in-

fekcióit 6 nagy csoportba lehet sorolni (a csecsemőkben és gyermekekben zajló HI speciális megítélést igényel, s ezért külön kerül tárgyalásra):

1. Aszimptomatikus bakteriuria;
2. Nem-komplikált alsó HI (cystitis, recurráló cystitis, akut urethra szindróma). Ez döntően 15–50 év közötti, szexuálisan aktív és nem terhes nőkben alakul ki. Idesorolják még a menopausa utáni cystitiseket és a fiatal férfiakban a nagyon ritkán előforduló nem-komplikált húgyúti fertőzéseket. Vitatott, hogy a terhesség alatt kialakuló HI hová sorolandó (egyesekek a komplikált csoportba helyezik, mások ide sorolják);
3. Nem-komplikált pyelonephritis;
4. Komplikált HI pyelonephritisszel vagy nélküle;
5. Urosepsis;
6. Speciális formák: Urethritis, prostatitis, epididymitis, orchitis;

1.2. Fogalmak és definíciók

- Leukocyturia, pyuria: akkor beszélhetünk leukocyturiáról, ha a centrifugált és resuspendált vizeletben 400-szoros nagyítással vizsgálva 10-nél több leukocytát találunk látóterenként. E módszer 40%-os pontatlansággal terhelt, nem reprodukálható, és az álnegatív eredmény felé torzít. Pontos eredményt ad a leukocytaszám meghatározása Bürker-kamrában nem-centrifugált vizeletből, mely jól reprodukálható és megbízható. Infekciókban csak kivételesen hiányozhat pyuria pl. extrém gyakori nagy mennyiségű vizelet ürítéskor vagy Proteus-infekciók következtében, ha az alkalikusvá vált vizeletben a leukocyták szétesnek.
- Bacteriuria: Az elmúlt években változások történtek abban a tekintetben is, hogy milyen csíraszám mellett tekinthető a bakteriuria relevánsnak. Évtizedekig a 10^5 csíraszám uropathogen/ml volt a *szignifikáns bakteriuria* határértéke. Az ennél alacsonyabb értékeket nem tekintették semmilyen esetben sem szignifikánsnak. Az utóbbi évtizedben kiderült, hogy releváns a bakteriuria a következő esetekben:
 - Nők akut nem-komplikált cystitisében, ha a vizeletben a csíraszám $\geq 10^3$ uropathogen/ml (középsugaras mintavétel esetén);
 - Nők akut nem-komplikált pyelonephritisében, ha a vizeletben a csíraszám 10^4 uropathogen/ml (középsugaras mintavétel esetén);
 - Férfiak HI-jában, ha a vizeletben a csíraszám 10^4 uropathogen/ml;
 - Suprapubicus mintavétel esetén bármely csíraszám már relevánsnak tekinthető;
 - Katéterrel történő mintavétel esetén, ha a vizeletben a csíraszám 10^4 uropathogen/ml, mindkét nemből;
 - Előfordulhat, hogy nyilvánvaló gyulladásos panaszok, pyuria ellenére a beteg vizelete steril, ami adott esetben nem jelenti azt, hogy nincs a beteg vizeletében kórokozó, hanem csak azt, hogy a rutinvizsgálatra alkalmazott laboratóriumi módszerekkel nem lehetett kórokozót kimutatni (pl. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ill. mycobacteriumok). Hasonlóan leukocyturia mellett nem igazolható kórokozó steril sebgyógyulás (pl. transzurethralis műtétet követően), ill. sokszor húgyúti daganatok esetén.
- Aszimptomatikus bakteriuria: tünetmentes esetben két különböző időpontban (≥ 24 h) történt vizelettenyésztés alkalmával, legalább 10^5 /ml csíraszámmal,

- ugyanaz az uropathogen tenyészik ki. Férfiakban – egyesek véleménye szerint – már egy pozitív lelet is elegendő a diagnózis kimondásához.
- **Kolonizáció:** mikroorganizmus megtelepedése a bőrön, nyálkahártyákon, gastrointestinalis traktusban stb. szöveti invázió és így szervezeti válaszreakció nélkül;
 - **Kontamináció:** mikrobiológiai mintavétel során technikai okok következtében létrejött, más testtájáról származó mikroorganizmusokkal történt szennyeződés.
 - **Relapsus:** Amennyiben 2 héten belül térnek vissza a HI tünetei, relapsusról, ha ennél hosszabb idő múlva, reinfekción beszélünk.

2. ASZIMPTOMATIKUS BACTERIURIA

Az irodalomban egyetértés van, hogy kezelni kell az aszimptomatikus bakteriuriát: újszülöttekben, csecsemőkben és óvodáskorban; terhesekben; urológiai műtéti beavatkozások előtt. Vitatott, de egyre gyakrabban javasolják a terápiát: cukorbetegekben, vesetranszplantáltakban, immunszupprimáltakban, prothesisbeültetésen átesettekben, szívbillentyűhibában szenvedőkben, ill. műbillentyűsökben. Sokan azon a véleményen vannak, hogy ha a vizeletben ureahasító baktérium található, a kezelést meg kell kísérelni. Tartós katéterezés mellett kialakuló aszimptomatikus bakteriuriát nem szabad antibiotikum terápiában részesíteni, ezt konszenzus is alátámasztja. Idősekben, mind a két nemben, a tünetmentes bakteriuria gyakori fertőzés, viszont kezelést nem igényel, mert egyéb hajlamosító tényező nélkül, önmagában, nem jelent kelő alapot súlyos húgyúti fertőzés kialakulására.

Irodalom

1. *Nicollé, L. E.*: Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Inf. Dis. Clin. N. Amer.* 1997; 11: 647–62.
2. *O' Donell, J. A., Abruptyn, E.*: Urinary tract infection. In: Schlossberg D. *Current therapy of infectious disease*. Second edition. Mosby. 2001; 229–33.
3. *Zhanél, G. G., Harding, G. K. M., Guay, D. R. P.*: Asymptomatic bacteriuria. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1389–96.

3. NEM-KOMPLIKÁLT HÚGYÚTI INFEKCIÓK FELNŐTTKORBAN

3.1. Akut, nem-komplikált alsó húgyúti infekció (cystitis) menopausa előtti, nem-terhes nőkben

Az akut cystitis általában a 15–50 év közötti, szexuálisan aktív és nem terhes nők megbetegedése. A leggyakrabban előforduló húgyúti fertőzés, amely során a hólyag nyálkahártyája érintett.

3.1.1. Etiológia

Az esetek 70–95%-ában a kórokozó *E. coli*, 5–20%-ban *Staphylococcus saprophyticus*. Ritkábban előfordulhatnak etiológiai ágensként enterococcusok, *Proteus mirabilis* és *Klebsiella pneumoniae*. Felmérések alapján az akut cystitisek 10–15%-ában nem sikerül kórokozót kimutatni.

3.1.2. Klinikum

Jellemző a gyakori, a fájdalmas, a kis mennyiségű vizeletürítés. A beteg a suprapubicus tájékon jelezhet – főleg tapintásra – fájdalmat, de a szisztémás tünetek hiányoznak. Az esetek 30–50%-ában mindezekhez a panaszokhoz és tünetekhez haematuria csatlakozik.

3.1.3. Diagnózis, differenciáldiagnózis

A diagnózis megállapítása a tüneteken és panaszokon kívül a vizeletben a pyuria kimutatásán (üledékben >10 fvs látóterenként) alapszik. Akut nem-komplikált alsó húgyúti infekcióban nem szükséges vizelettenyésztés, mert a várható kórokozó és annak antibiotikum-érzékenysége nagyjából előre megjósolható. Ha mégis történik vizelettenyésztés, a $\geq 10^3$ csíraszám már releváns bakteriuriaként fogadható el.

Differenciáldiagnózis

Mindenekelőtt azt kell tisztázni, hogy a diagnosztizált akut cystitis az első epizód, vagy már visszatérő az alsó húgyúti infekció (lásd recurráló cystitisek).

A menopausa előtti, nem terhes nőkben heveny vizelési panaszokat okozhat az akut cystitis, az akut urethritis és a vaginitis. Az egymástól való elkülönítésében a következőket kell figyelembe venni:

- Akut urethritisben és vaginitisben a haematuria ritka jelenség, de a pyuria mind a három betegségben kimutatható. A $\geq 10^3$ csíraszámmal rendelkező bakteriuria csak az akut cystitisben fordul elő. A differenciáldiagnosztikában a vizelettenyésztés elengedhetetlen;
- Akut urethritisben a kórokozók: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, HSV. Vaginitist a candidák és a *Trichomonas vaginalis* idéznek elő;
- Akut urethritis esetén a kórelőzményben sokszor szerepel már szexuális úton átvitt megbetegedés. A panaszokat új szexuális kapcsolat előzi meg, vagy a partnernek vannak urethralis tünetei.
- Akut urethritisre utalhat: a lassú és fokozatos kialakulás, az alhasi fájdalom, herpeses erupció és az ún. vaginális tünetek (pl. kellemetlen szagú folyás). Vaginitis lehetőségét veti fel: folyás, bűzös folyás, pruritus, dyspareunia.
- Ha felmerül az akut urethritis vagy a vaginitis diagnózisa, feltétlenül szükséges a kismencedei vizsgálat és ennek kapcsán a váladékokból a kórokozó kimutatása (pl. a húgycsőből vagy a cervixből *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*).

3.1.4. Terápia

Kétségtelen az, hogy a kezeletlen akut cystitis a betegek 40–70%-ában spontán meggyógyul, de a tünetek és panaszok hetekig-hónapokig lassan és csökkenő mértékben elhúzódhatnak. Éppen ezért indikált az empirikus antimikrobás kezelés.

A jelenleg elfogadott terápiás elvek a következők:

- Korábban egyértelműen a trimethoprim és a trimethoprim/sulfamethoxazol képezték az első választást. Világszerte emelkedik az akut cystitis kapcsán izolált *E. coli* törzsek trimethoprim rezisztenciája (egyes országokban meghaladja a

20%-ot, Magyarországon ilyen vizsgálatok még nem ismereteseek). Ezért első választásként egyre inkább előtérbe kerülnek a fluorokinolonok (ciprofloxacín, norfloxacín, ofloxacín, levofloxacín). Azokban az országokban, ahol >20% a trimethoprim rezisztencia, egyértelműen nem ajánlott ez a szer sem önmagában, sem kombinációban empirikus kezelésre. A 10–20% közötti helyzetben is nagyon megfontolandó, csak ott lehetnek első választandó szerek, ahol ez az arány <10%. A nemzetközi ajánlások, időnként az egyes országokban, az *E. coli* trimethoprim-érzékenységének felülvizsgálatát javasolják;

- Egyértelműen eldöntöttnek tekinthető, hogy a 3 napos fluorokinolon vagy trimethoprim/sulfamethoxazol kezeléssel jobb klinikai és bakteriológiai gyógyulási eredményeket lehet elérni, mint az egy dózis terápiával. Ugyanakkor a 3 napnál hosszabb kezelés nem javítja az eredményeket;
- β -lactam-antibiotikumok kevésbé hatásosak, mint akár a fluorokinolonok. Az akut cystitisek kezelésében β -lactam-terápia esetén 5 napig tartó kezelés az ajánlott;
- Nitrofurantoin alkalmazásakor 7 napot tartanak optimális kezelési időtartamnak;
- A fosfomicin trometamol egy dózisban ajánlják. Hiányoznak azok a vizsgálatok, amelyek egyértelműen bizonyítják az egyenlő értékű terápiás hatékonyságát a 3 napos fluorokinolon vagy trimethoprim/sulfamethoxazol kezeléssel összehasonlítva;
- Úgy tűnik, hogy a *Staphylococcus saprophyticus* okozta akut cystitiseket hosszabb ideig ajánlatos kezelni, így a 7 napos terápia a javasolt.

Bár nincsenek egyértelmű bizonyítékok arra vonatkozólag, hogy az akut cystitisek kórokozójaként izolált *E. coli* törzsek milyen mértékben érzékenyek trimethoprim/sulfamethoxazol iránt, az európai analógiák alapján a 3 napos fluorokinolon terápia ajánlott – első választásként, empirikusan – Magyarországon.

3.1.5. Terápia utáni követés

A tünet- és panaszmentes beteg gyógyulásának a bizonyításához elegendő a vizelet teljes vizsgálata (vizelet-tesztcsík: leukocytá észteráz, nitrit, vér elégséges). Vizelettenyésztés csak akkor szükséges, ha a tünetek és panaszok nem szűnnek meg (pl. occult felső húgyúti góc), vagy 2 héten belül kiújulnak, vagy mert a vizelési zavar oka a kórelőzmény és a fizikális vizsgálat alapján egyértelműen nem tisztázható.

3.2. Akut, nem-komplikált felső húgyúti infekció (pyelonephritis) menopausa előtti, nem-terhes nőkben

Ez az infekció szintén a 15–50 év közötti, szexuálisan aktív és nem terhes nők megbetegedése. Számarányában lényegesen elmarad az akut cystitisektől, és ez a fertőzés az akut nem-komplikált húgyúti infekciók kb. 5–10%-át jelenti.

3.2.1. Etiológia

Az esetek több mint 90%-ában *E. coli* a vizeletből kitenyésztendő kórokozó. Ebben a betegségben kifejezett hajlam van a bacteriaemiára, a haemoculturák 12–15%-a pozitív (az izolátum egyben jelzi a kórkép etiológiai ágensét is!). Egyéb

baktériumok (enterococcusok, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*) 3-4%-ban izolálhatók a vizeletből.

3.2.2. Klinikum

Az akut nem-komplikált pyelonephritisre jellemző: a láz ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$) (hidegrázással vagy anélkül), a derékfájdalom, a costovertebralis ütögetési érzékenység, a hányinger, esetleg a hányás. Ezeket a tüneteket és panaszokat gyakran kíséri, esetleg megelőzi az akut cystitisre jellegzetes stranguria gyakori imperatív vizelési ingerek. Az esetek döntő többsége enyhe vagy közepesen súlyos lefolyású, de ritkán előfordul súlyos és életveszélyes megbetegedés is (szepszis).

3.2.3. Diagnózis

A kórelőzmény ismerete és a fizikális vizsgálat eredménye már nagy valószínűséggel felveti az akut pyelonephritis gyanúját. Az rutin-vizsgálatok közé tartozik: vizeletvizsgálat, vizelet-tesztcsík (leukocyta-észteráz, nitrit) vagy vizelettenyésztés (az antibiotikum terápia-elkezdése előtt), vérkép, szérum-CN- és kreatinin-meghatározás, ultrahangvizsgálat (komplikáló tényező kizárása). Az akut nem-komplikált pyelonephritis diagnosztikájában a $\geq 10^4$ csíraszám uropathogen/ml szignifikánsnak fogadható el.

Az ultrahangvizsgálat megismétlése, ill. egyéb képalkotó eljárások (pl. CT) elvégzése csak akkor ajánlott, ha a beteg a kezelés megkezdése után 72 órával sem lesz láztalan, szepsziszre utaló klinikum figyelhető meg, vagy átmenti javulás után ismét rosszabbodás állapítható meg.

3.2.4. Terápia

Ha a beteg nem hány, az empirikus terápia (első választás): orális fluorokinolon (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin). Általában a 7 napig tartó kezeléssel a betegek döntő többsége meggyógyítható. Ha az orális bevitel nem biztosítható, a beteg hospitalizációja indokolt. Kórházban is az említett fluorokinolon-készítmények az első választások, kezdetben iv. formában, később (2–3. napon) per os kezelésre át lehet térni („switch” terápia). A norfloxacin és a nitrofurantoin nem alkalmasak az akut pyelonephritis kezelésére (nem érhető el velük szöveti szint!).

Első választásként alternatív lehetőségek: aminopenicillinek + β -lactamase-gátlók (BLI) (elsősorban Gram-pozitív infekció esetén), második és harmadik generációs orális és parenteralis cefalosporin-készítmények (10–14 napos terápia).

Trimethoprim/sulfamethoxazol terápia (legalább 14 nap) csak célzott kezelésként alkalmazható.

Amennyiben a beteg állapota az empirikus kezelésre nem javul a bakteriológiai vizsgálatok (vizelet, haemocultura) alapján célzott terápiára kell áttérni, ill. komplikációt okozó tényező keresése elengedhetetlen. Ha az akut pyelonephritis javulás után kiújul, ugyanaz az uropathogen tenyészik ki, és nincs kimutatható komplikáló tényező, célzott 2–6 hetes kezelés javasolt.

3.2.5. Terápia utáni követés

Nincs egységes álláspont abban, hogy a terápia befejezése után történjen-e a vizeletből bakteriológiai tenyésztés. Az Európai Urológus Társaság által kiadott irányelv szerint enyhe vagy közepesen súlyos esetekben csak a pyuria megszűnését kell vizsgálni (leukocytá-eszteráz/tesztcsík) és a vizelet bakteriológiai vizsgálata nem szükséges.

3.3. Nők recurráló, nem komplikált húgyúti infekciója

Női egyszerű HI után 6–12 hónappal az esetek 30%-ában visszaesés következik be, legvalószínűbben a 60. nap körül. A recurráló epizódok $\frac{3}{4}$ -e tünetekkel jár, ennek 90–95%-a cystitis, és csak 5–10%-a pyelonephritis. Amennyiben 2 héten belül térnek vissza a tünetek és panaszok, relapsusról beszélnek, ha ennél hosszabb idő múlva, reinfekciónról. Akut cystitisek relapsusa sokszor magyarázható occult fertőzéssel a felső húgyutakban.

3.3.1. Etiológia

Nők nem-komplikált, visszatérő húgyúti infekcióját 50–75%-ban *E. coli* okozza. Relapsus esetén a kórokozó megegyezik az eredeti infekciót okozó mikrobával, reinfekción esetén általában új baktérium a kórkép kiváltója. Valószínűleg reinfekciónkor a széklet baktériumflórájából történik az újabb fertőzés.

A visszatérő női alsó húgyúti infekció igazolt rizikófaktorai:

- szexuális élet gyakorisága az elmúlt évben
- 15 éves kor előtt már jelentkező húgyúti infekció
- anyai anamnézisben szereplő húgyúti infekció
- spermicid szerek, antibiotikumok (elsősorban laktám típusúak) alkalmazásának gyakorisága az elmúlt évben,
- fennálló vaginális infekció (pl. colpitis)

A recurráló női cystitisek kialakulásában bakteriális és szerkezeti tényezők egyaránt szerepet játszhatnak.

Bakteriális faktorok: Egyes *E. coli* törzsek speciális tapadóképességgel, csillókkal (*P-fimbriák*) rendelkeznek, melyek segítségével $3\times$ erősebben kötődnek a hüvely nyálkahártyájához, ill. a periurethralis sejtekhez. Ezeken kívül egyéb virulenciafaktorok is szerepet játszhatnak a recurráló gyulladás kialakulásában, pl. a haemolysin toxinok, aerobactin, ill. a tokfelszíni phagocytellenes K-antigének.

Szerkezeti faktorok: Bizonyos ABH vércsoportantigéneket nem szekretáló nők esetén 3–4× gyakrabban fordul elő ismétlődő alsó húgyúti fertőzés, mint a szekretálók körében.

Immunfaktorok: A recurráló cystitissel küszködő nők urethro-cervicalis váladékában szignifikánsan alacsonyabb sIgA-szintet észleltek.

Ösztrogén: Menopausa után a csökkent ösztrogénkoncentráció a hüvely glycogentartalmának, ezáltal a glycogenfüggő lactobacillusok számának csökkenéséhez vezet. Ez a változás elősegíti a bélbaktériumok hüvelyi kolonizációját.

Anatómiai tényezők: Húgyúti fertőzések kialakulására hajlamosítanak az obstrukciót, ill. vizelet pangást okozó anatómiai vagy funkcionális eltérések (pl. uterus, hó-

lyagprolapsus, urethra strictura, hólyagdiszfunkció, reziduum stb.), mivel a reziduális vizeletben a kórokozók száma 30 percenként megduplázódik.

Egyéb tényezők: Az orális fogamzásgátlók, diaphragma és spermicid gél alkalmazása részben a baktériumok urotheliumhoz való kötődésének erősítése, részben a normál hüvelyflóra megváltoztatása révén jelentenek veszélyt.

3.3.2. *Klinikum*

A tünetek és panaszok megegyeznek a korábbi akut cystitisben és akut pyelonephritisben tapasztaltakkal.

3.3.3. *Diagnózis*

Recurráló HI-ben a vizelettenyésztés kötelező. Nagyon fontos annak a tisztázása, hogy a korábbi epizód kezelése hogyan és milyen antibiotikummal történt. Feltétlenül rá kell kérdezni arra, hogy a recurráló cystitis(ek) kapcsolatba hozhatók-e közössel, használ-e a beteg diaphragmát és/vagy spermicidet.

Fiatal nőkben, recurráló HI-ban csak ritkán állapíthatók meg komplikáló tényezők, és éppen ezért az ultrahangon kívül egyéb képalkotó vizsgálatok elvégzése nem javasolt. Ugyanakkor menopausa utáni visszatérő HI-ban mindenképpen keresni kell a komplikált infekcióra hajlamosító tényezőket.

3.3.4. *Kezelés és megelőzés*

A visszatérő akut pyelonephritisek kezelésében, ha komplikáló tényező kizárható, az individuálisan hosszabb időtartamú (2–6 hét) célzott antibiotikum-terápia az ajánlott.

Recurráló akut cystitisek esetén a következő kezelési, ill. megelőzési lehetőségek vannak:

- Ha a tünetek és panaszok a szexuális aktust követően jelentkeznek, alacsony dózisú antibiotikum (pl. 1 tabletta trimethoprim/sulfamethoxazol) közösülés utáni alkalmazásával jó eredményt lehet elérni;
- Ha a reinfekció 3-nál kevesebb alkalommal jelentkezik évente, akkor minden egyes epizódot 3 napos fluorokinolon-kezeléssel javasolt gyógyítani;
- Az évente háromnál több esetben kialakuló reinfekcióban először a bakteriuriát kell megszüntetni antibiotikum-kezeléssel. Utána 6–12 hónapon át alacsony dózisban antibiotikum-profilaxis javasolt (pl. 200 mg norfloxacin/nap, 50 mg nitrofurantoin/nap, 40/200 mg trimethoprim/sulfamethoxazol naponta vagy hente három alkalommal).
- Kiegészítő kezelés: hüvelyi pH 4–4,5 közötti érték beállítása, helyes viselkedési szokások kialakítása (aktust követő vizelés, bővebb folyadékfogyasztás, tampon használatának mellőzés stb.), immunstimulálás (Urovaxom 3 hónap±emlékeztető kúra), probiotikumok fogyasztása.

3.4. Nők nem-komplikált húgyúti infekciója menopausa után

Ebben az életkorban a nem-komplikált akut cystitis és akut pyelonephritis elenyésző számban fordul elő a recurráló cystitisekhez képest.

3.4.1. Etiológia

Menopausa után kialakuló nem-komplikált akut húgyúti fertőzéseket ritkábban okozzák *E. coli* törzsek (kb. 50%-ban), mint azt a menopausa előtti hasonló infekcióban tapasztalják. Ugyanakkor két-háromszor gyakrabban izolálhatók a vizeletből más Gram-negatív baktériumok (főleg *Klebsiella pneumoniae*) és enterococcusok.

3.4.2. Klinikum

A panaszok és tünetek megegyeznek a fiatal nőkben tapasztaltakkal. Néha azonban a vizelési panaszok sokkal jobban kínozzák ezeket a betegeket, mint a fiatalokat.

3.4.3. Diagnózis

A vizelettenyésztés kötelező. Mindenképpen keresni kell komplikáló tényezőt (vérvétel, UH, IVU, esetleg cystoscopia), mert elsősorban a recurráló cystitisek mögött – ebben az életkorban – tumor, más elzáródást fenntartó tényező, esetleg nemi betegség húzódhat meg.

Kezelés

A húgyúti fertőzések antibiotikumokkal történő kezelési és megelőzési stratégiája megegyezik a 15–50 éves nőknél részletezettekkel. Menopausa utáni recurráló cystitisek száma lényegesen csökkenthető, ha oestrogenpótlás is történik.

3.5. Akut, nem-komplikált húgyúti infekciók fiatal férfiakban

Néhány év óta vált ismeretessé, hogy 15–50 év közötti férfiakban – bár nagyon ritkán – előfordulhat heveny, nem-komplikált HI. E fertőzés rizikótényezőjének gondolják a homoszexualitást (analís közösülés), az előzetes szexuális aktust fertőzött partnerral és a cirkumcízio hiányát. Sokszor azonban hajlamosító tényező nem deríthető ki.

3.5.1. Etiológia

Az eddig végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy ebben az életkorban a nem-komplikált akut HI-t (szinte kizárólag cystitist) több mint 90%-ban *E. coli* törzsek idézték elő. Az is bizonyítást nyert, hogy ezek az izolátumok rendkívül „urovirlensek”. Feltételezhető, hogy e törzsek először az urethrába kerülnek (kolonizációt, később esetleg urethritist is okozva), és pont a virulencia tényező miatt ascendálnak a hólyagba, ott cystitist hoznak létre.

Sokkal ritkábban okoz a *Staphylococcus saprophyticus* akut, nem komplikált cystitist a fiatal férfiakban, mint azt a hasonló életkorú nőkben tapasztalják. Ezzel szemben többször lehet izolálni a vizeletből enterococcusokat és az Enterobacteriaceae család egyéb tagjait.

3.5.2. Klinikum

A tünetek és panaszok megegyeznek a menopausa előtti, nem terhes nők, nem-komplikált húgyúti infekcióiban előfordulókkal (gyakori és fájdalmas vizelési ingerek, vizeletcsípés, haematuria stb.).

3.5.3. Diagnózis

Mindenképpen szükséges vizelet teljes és bakteriológiai vizsgálata. A $\geq 10^3$ csíraszám ezekben a betegekben releváns bakteriuriának fogadható el. Az ultrahangvizsgálat elvégzése hozzátartozik a rutinban történő ellátáshoz.

Differenciáldiagnózis

Urethritis kizárása fontos (Gram-festés, leukocyták az ürített vizelet első részében).

3.5.4. Kezelés

A terápiás ajánlás lényegében megegyezik a nők nem komplikált húgyúti infekcióiban leírtakkal. Az ott hangsúlyozottakat azzal kell kiegészíteni, hogy: *a)* cystitis esetén a fluorokinolon-kezelés időtartama legalább 7 napig tartson (occult komplikáló tényező gyanúja); *b)* nitrofurantoin-terápia a szöveti szintek hiánya miatt nem javasolt.

Irodalom

1. Finkelstein, R., Kassis, E., Reinhertz, G., Gorenstein, S., Herman, P.: Community-acquired urinary tract infection in adults: A hospital viewpoint. *J. Hosp. Infect.* 1998; 38: 193–202.
2. Hooton, T. M., Stamm, W. E.: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Inf. Dis. Clin. N. Amer.* 1997; 11: 551–80.
3. Kunin, C. M.: Guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection: Additional considerations. *Clin. Inf. Dis.* 1992; 15: 1041–44.
4. Naber, K. G., Bergman, B., Bishop, M. C., Bjerklund Johansen, T. E., Botto, H., Lobel, B., Jimenez, Cruz, F., Selvaggi, F. P.: Guidelines on urinary and male genital tract infections. European Association of Urology 2002.
5. Raz, R.: Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 2001; 18 (Suppl 1): S74–S76.
6. Stamm, W. E., Hooton, T. M.: Management of urinary tract infections in adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1328–34.
7. Stapleton, A., Stamm, W. E.: Prevention of urinary tract infection. *Inf. Dis. Clin. N. Amer.* 1997; 11: 719–33.
8. Warren, J. W., Abrutyn, E., Hebel, J. R., Johnson, J. R., Schaeffer, A. J., Stamm, W. E.: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 745–58.

4. KOMPLIKÁLT HÚGYÚTI INFEKCIÓK FELNŐTTKORBAN

4.1. Definíció

Komplikált húgyúti infekcióról akkor beszélhetünk, ha a pozitív vizelettenyésztés mellett legalább egy komplikáló faktör jelen van. Komplikált húgyúti infekció esetén rezisztensebb baktériumokkal, rosszabb gyógyulási és magasabb szövődményaráánnyal (pyelonephritis apostematosa, perirenális abcessus) kell számolnunk. A komplikált HI-k különböző típusú betegcsoportokban fordulhatnak elő, így a beteg kora és neme önmagában nem elégséges a diagnózis felállításához, habár a férfiakban kialakuló infekciók csaknem 100%-a ebbe a csoportba tartozik. Prognosztikai szempontból a komplikált HI-n belül két alcsoportot érdemes megkülönböztetni:

- a) az egyik, melyben a komplikáló tényezők a terápia során felszámolhatók, pl. kőeltávolítás, ÁK-eltávolítás stb.
- b) a másik, melyben a komplikáló tényezők a terápia során nem vagy nem teljesen szüntethetők meg, pl. kőfragmentumok, neurogén hólyag, állandó katéter stb. Utóbbi esetben az akut tünetek ugyan 70–90%-ban megszüntethetők, de a kezelés befejezését követő 1 hónap után a steril vizelet 50–70%-ban ismét pozitívvá válik. A klinikum a dysuriás panaszoktól az életet veszélyeztető szepikus állapot között változhat, de ugyanakkor tünetmentesség is előfordulhat. Alsó húgyúti panaszok esetén (LUTS) a HI mellett gondolnunk kell esetleges egyéb oki tényezőre is, mint pl. BPH, transurethralis rezekció (TURP) utáni állapot stb.

4.2. Diagnózis

Vizeletüledék, vizelettenyésztés, UH, natív RTG, IVU, vérkép, CN, kreatinin, májfunkció, súlyosabb infekció esetén haemocultura.

Mikrobiológia

Komplikáló tényezők mellett a kórokozók szélesebb skálájával kell számolnunk. Az *E. coli* részaránya kevesebb mint felére csökkent, és a domináns Enterobacteriaceae mellett (60–75%) megjelennek egyéb Gram-negatív pálcák, mint pl. *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Serratia* spp., ill. a Gram-pozitívak közül pedig az *enterococcusok* (10%). A kórokozók spektruma időről időre, kórházról kórházra változhat. Retrospektív vizsgálatok alapján a férfiak és nők komplikált HI-ját is gyakran eltérő kórokozók okozzák, ami magyarázatul szolgálhat a két nem közötti eltérő gyógyulási arányra is. A rosszabb eredménnyel (klinikai, bakteriológiai siker) kezelhető férfiak esetén gyakrabban találkozunk *Staphylococcus* spp.-, *Enterobacter* spp.-, *Serratia* spp.- és *Pseudomonas* spp.-sel, míg nőknél az infekciót leggyakrabban a kevésbé rezisztens *E. coli* és *Klebsiella* spp. okozza.

4.3. Kezelés, követés

A komplikált HI kezelése:

Minden esetben célzott kezelésre kell törekedni. Súlyos felső húgyúti infekció esetén a bacteraemia veszélye 40–50%, így a haemocultura is segítséget jelenthet. Ezekben az esetekben a vizelettenyésztés, ill. a haemocultura levételét követően az

eredmények megérkezéséig az empirikus terápiát azonnal el kell kezdeni. A komplikáló faktorok jelenléte miatt végleges gyógyulás nem várható, így az antibakteriális kezelés célja az akut klinikai tünetekkel járó infekció megszüntetése. A komplikált HI kezelésével kapcsolatban számos vizsgálat történt, mégis feldolgozásuknál számos hiányosság merült fel.

- Nincsenek elkülönítve a különböző betegcsoportok
- A kórképek súlyosság szerinti megkülönböztetése hiányzik
- Nincsenek pontosan meghatározva, hogy az infekciók közösségben szerzettek vagy nosocomiális eredetűek
- Az urológiai kondíciók, ill. a végső kimenetek nincsenek megfelelően rögzítve.

Az empirikus kezelés megválasztásánál a lehetséges kórokozókat, a helyi rezisztenciaviszonyokat, ill. a kórkép és a társbetegségek súlyosságát kell figyelembe venni.

Empirikus terápiára javasolt antibiotikumok:

- II. gen. fluorokinolonok (norfloxacin kivételével), III. gen. flurokinolonok közül levofloxacin \pm aminoglikozidok
- aminopenicillin + BLI \pm aminoglikozidok
- 3. generációs cefalosporinok \pm aminoglikozidok
- carbapenemek \pm aminoglikozidok
- aminoglikozidok

Az empirikusan elkezdett kezelés a mikrobiológiai eredményeknek megfelelően változtatható. Az *Enterococcus* spp. infekciók aránya meghaladja a 10–15%-ot, ami aminopenicillin + aminoglikozid vagy imipenem/cilastatin kezelést igényel súlyos, szisztémás tünetekkel járó kórképekben.

Kezelési idő

A kezelés időtartama átlagosan 14–21 nap, lehetőleg szorosan kapcsolódva a komplikáló tényezők megszüntetésével. Vannak olyan kivételes esetek, amikor a kezelés 3–4 hetet is igényelhet. Ennél hosszabb, több hónapos kezelés csak speciális esetekben (csökkent immunitás, vizeletdeviációs műtétek követően), igen ritkán jöhet szóba. Súlyos esetekben a tünetek javulásáig a kezelést célszerű parenterálisan alkalmazni, majd ezt követően, amennyiben lehetséges, per os folytatni. Rövidebb ideig tartó antibiotikum-alkalmazás elfogadhatatlanul magas relapsusrátával jár még akkor is, ha a beteg néhány nap alatt tünetmentessé válik. Ha a beteg láza 5–7 napon belül a célzott antibiotikum-terápiára nem csökken, komplikáció lehetősége valószínű (intrarenális, perirenális abscessus, papilla necrosis).

Követés

A komplikált HI esetén teljes gyógyulás csak a komplikáló tényezők szanálása esetén lehetséges. A rezisztencia kialakulásán túl a recidívaarány is magas, így bakteriológia vizsgálat mind a kezelés előtt, mind a kezelést követően kötelező.

4.3.1. Pyelonephritis apostematosa

Leggyakrabban ureterobstrukciót követően ascendáló úton alakul ki, de ritkán nem-komplikált pyelonephritis szövődményeként is létrejöhet. Ilyenkor a kórokozók (*E.coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) a hirtelen fellépő üregrendszeri nyomásfokozódást követően a fornixokon át a vese interstitiumába jutnak, és a

vese felszínéig terjedő gyulladásos infiltrációt okoznak, melyből a vesében tályogok alakulhatnak ki.

Tünetek: Ismétlődő láz, hidegrázás, szепtikus állapot, az érintett oldal heves fájdalmával.

Diagnózis: a komplikált infekcióknál említetteken kívül, ismételt hasi UH, CT, jelzett fehérvérsejt-izotópvizsgálat, szeparált vizelettenyésztés, punkátum tenyésztése.

Kezelés: A legfontosabb az obstrukció melóbbi megszüntetése, mely történhet perkután úton (percutan nephrostoma behelyezése), ill. transurethralisan (UK, kettős J-katéter). Az obstrukció megoldása szempontjából a legelőnyösebb a percutan nephrostoma, mivel ez a módszer biztosítja a legalacsonyabb intrapýelaris nyomást. Ki kell hangsúlyozni, hogy az antibiotikum adásával nem késlekedhetünk (lásd: Komplikált HI), hanem az obstrukció megoldásával egy időben vagy azt közvetlen megelőzőleg el kell kezdenünk (bacteraemia fokozott veszélye). Izolált beolvadás esetén (abcessus renalis) az abcessus percutan drainage-ja (percutan nephrostoma) szükséges. Az esetek egy részében a végső megoldást az életmentő nephrectomia jelenti.

4.3.2. Pyonephrosis

A pyonephrosis a veseállomány gennyes gyulladásának végállapota, amikor a vese gennyes zsákká alakul át. A kórokozó identifikálása lezárt vese esetén nehézséget okozhat.

Tünetek: Az akut időszakban magas láz, hidegrázás, rossz általános állapot, elesettség, nagyfokú vesetáji fájdalom a jellemző.

Diagnózis: UH, kiválasztásos urográfia, esetleg CT-vizsgálat.

Terápia: antibiotikum-védelemben veseeltávolítás.

4.3.3. Abscessus paranephriticus

A paranephriticus tályog távolabbi gócból haematogen szóródás révén vagy vese-folyamat tovaterjedéséből alakul ki. Régebben többnyire Staphylococcus aureus okozta, jelenleg a húgyutakból származó Gram-negatív baktériumok a leggyakoribb kiváltói.

Tünetek: tompa, állandó vagy időnként, az érintett oldalon heves vesetáji fájdalom, lázas állapot, tályog esetén costovertebrális kidomborodás (néhány fvs. és vvt. a vizeletben, leukocytosis).

Diagnosztika: haemocultura, UH-vizsgálat, kiválasztásos urográfia, CT, MR.

Terápia: Célzott antibiotikum-adás és tályogmegnyitás (leggyakrabban perkután drainage).

4.4. Terhesség

4.4.1. Etiológia, klinikum, diagnózis

A terhességben számos tényező ismert, amelyek kedvező talajt biztosítanak a húgyúti infekció kialakulására. Legfontosabbak a következők:

- a) mechanikai és hormonális behatás következményeként az ureterek kitágulnak (jobb oldalon ez sokkal kifejezettebb);
- b) a hólyag helyzete az egyre növekvő uterus miatt megváltozik, előre és felfelé helyeződik;
- c) a hólyag kapacitásában is növekszik, a terhesség végére akár a kétszeresét is elérheti;
- d) a hólyag nem tud tökéletesen kiürülni (residuum);
- e) a vese vérátáramlása és a glomerularis filtráció mértéke fokozódik (kb. 30-40%), a vesék mérsékelten nagyobbak és vérbőek lesznek, a vizelet-pH emelkedik, ozmolaritása nő.

A terhesek 4–7%-ában fordul elő aszimptomatikus bakteriuria. A terhesség alatti tünetmentes bakteriuria 20–40%-ban vezet tünetekkel járó HI-hoz (cystitis és pyelonephritis). Ezek az adatok azt mutatják, hogy a terhesek 1-2%-ában alakul ki szimptomatikus HI. Az epidemiológiai vizsgálatok azt bizonyították, hogy a terhesség alatt felfedezett aszimptomatikus bakteriuria döntően már a teherbe esés előtt keletkezik, s csak 1-2%-ban a terhesség alatt.

A terhesség alatti aszimptomatikus vagy tünetekkel járó HI hajlamosít koraszülésre (<37 hét), alacsony testsúllyal való születésre (≤ 2500 g), retardációra és magzati/újszülött halálózásra.

Megoszlanak a vélemények, hogy minden terhest kell-e szűrni bakteriuriára. Az irodalmi adatok összesítése alapján jelenleg a szűrés ajánlott és költséghatékony. Ideális időpontnak a *szűrésre* a terhesség 16. hetét tartják.

Nagyon fontos diagnosztikai lépcső, hogy a tágulat mellett fellépő pyelonephritis esetén megállapítsuk, hogy valódi obstrukcióról van-e szó. A hagyományos UH-vizsgálat alapján nem lehet megkülönböztetni a fiziológiás tágulatot a patológiástól. Ez azért fontos, mert valódi obstrukció esetén a fokozott intrapyelaris nyomás a vese papilláinak vér átáramlását károsítva papillanekrózist eredményezhet, megteremtve ezáltal a szöveti invázió lehetőségét. Differenciáldiagnosztika tekintetében segítségünkre lehet a vese-rezisztenciaindex (RI) meghatározása, mely a vese artéria arcuátaiban, ill. az interlobuláris artériákban méri a RI-t. A vese-rezisztenciaindexet a szisztolés csúcssebesség–diasztolés végsebesség/szisztolés csúcssebesség érték kiszámításából kaphatjuk meg. Amennyiben ennek értéke nagyobb min 0,66, úgy 87%-os pontossággal az obstrukció fennáll. Az ellenoldali vesével történő összehasonlítással ($\geq 0,04$) a szenzitivitás tovább növelhető (99%).

4.4.2. Kezelés

A terhesség alatti húgyúti fertőzések kórokozói és azok antibiotikum-érzékenysége megegyezik a nem terhes nőkben (nem-komplikált fertőzések) előfordulókkal.

Az aszimptomatikus bakteriuria kezelését célzottan kell végezni, és a 3–7 napos terápia az optimális. Egy héttel a kezelés befejezése után, és havonta a szülésig szükséges a bakteriuria ellenőrzése. Ha nem sikerül a kórokozót kiirtani, ismételt (két-három alkalommal) 7–10 napos antimikrobás kezelést ajánlott végezni. Az ismétlődő és csak átmenetileg szűnő bakteriuria esetén az antibiotikum-profilaxis megfontolandó az antibiotikum-érzékenység alapján, alacsony dózisban (pl. nitrofurantoin, cefalosporin, aminopenicillin), egészen a szülésig.

Terhességben az akut cystitis sokkal gyakoribb fertőzés, mint a pyelonephritis. Vizelettenyésztés kötelező a terápia megkezdése előtt és a kezelés befejezése után 1

héttel. Az akut cystitis terápiájára ajánlottak a 2. és 3. generációs cefalosporinok és az aminopenicillinek (7 nap). Recurráló cystitisek esetén rá kell kérdezni a szexuális élettel való összefüggésre (közösülés és a panaszok jelentkezése között van-e összefüggés) és pozitív válasz esetén az aktus után profilaxist érdemes alkalmazni (pl. nitrofurantoin). Gyakori reinfekciókban a bakteriuria megszüntetése után, egészen a szülésig alacsony dózisú profilaxis javasolt.

Az akut pyelonephritis főleg a terhesség utolsó trimeszterében lép fel. Gyakoribb a bacteraemia, mint a nem terhesekben. Vizelettenyésztés és haemocultura, valamint a vesék ultrahanggal történő vizsgálata hozzátartozik a rutin-diagnosztikához. A terápia befejezése után szintén 1 héttel kötelező a tenyésztés kontrollja, a bakteriuria megszűnésének ellenőrzése. Az infekció kezelésére (átlagban 10–14 nap) alkalmassak a 2. és 3. generációs cefalosporinok és az aminopenicillinek.

A terhesség alatti HI-k kezelésében nem szabad használni fluorokinolonokat, tetracyclineket, trimethoprimt (első trimeszter), sulfonamidot (harmadik trimeszter), és lehetőleg kerülni kell az aminoglikozidok adását is.

Obstrukció mellett kialakult akut pyelonephritis esetén az obstrukciót szimpla-J vagy dupla-J ureterkatéter felhelyezésével, ill. perkután nephrostoma behelyezésével oldhatjuk meg. A legoptimálisabb intrapyeláris nyomásviszonyokat a perkután nephrostoma biztosítja, viszont behelyezése csak gyakorlott kezekben biztonságos. A behelyezést követően fenntartásuk a terhesség végéig javasolt, a 7–10 napos terápiát követően alacsony dózisú antibiotikum-fedés mellett.

Nem minősíthető terhességi pyelonephritisnek az ún. terhességi fájdalmas pyelocystitis, amikor a beteg láztalan, az ultrahangvizsgálat kifejezett tágulatot mutat általában a jobb oldalon, de nincs leukocytosis, pyuria, bakteriuria. Konzervatív terápia eredménytelensége esetén dupla-J ureterkatéter felvezetésével segíthetünk a beteg fájdalmain.

4.5. Diabetes mellitus

4.5.1. Etiológia

A statisztikai adatok szerint a cukorbetegekben több HI fordul elő, mint a nem cukorbetegekben és ezen belül gyakoribb a felső húgyutak érintettsége. Mindenképpen hosszabb ideig tartó antibiotikum-kezelést igényelnek, számolni kell a szokásosan használt antibiotikumokkal szembeni fokozott rezisztenciával rendelkező kórokozókkal.

Számos magyarázata van annak, hogy diabetes mellitusban miért növekszik a HI-k száma :

- A granulocyták funkciója károsodik a rosszul beállított cukorbetegekben;
- Az infekciókat okozó uropathogeneknek a hólyag nyálkahártyájához fokozott adherenciájuk van;
- A glycosuria kedvez a baktériumok növekedésének, rontja a phagocytosist, elősegítik az uropathogének erősebb tapadását a hólyag-epitheliumhoz;
- Cukorbeteg jelentős részében, a diabeteses neuropathia és cystopathia miatt, a hólyagban működési zavar alakul ki;
- Sok cukorbetegben cystocele, cystourethrocele vagy rectocele fejlődik ki;
- A diabeteses microangiopathia is hozzájárul a vesék és a hólyag strukturális károsodásához.

Az esetek több mint 50%-ában *E. coli* a kórokozó. Az Enterobacteriaceae család tagjai közül a *Klebsiella pneumoniae* törzsek kiemelkedő helyet foglalnak el a cukorbetegség húgyúti infekcióinak létrehozásában. A cukorbetegség hajlamosít candidák okozta HI-ra.

4.5.2. Klinikum

Nőkben az aszimptomatikus bakteriuria két-háromszor gyakrabban alakul ki, mint a hasonló életkorú nem cukorbeteg esetében. Ugyanez férfiakban nem állapítható meg. Az aszimptomatikus bakteriuria és a cystitis mögött sokkal többször állapítható meg felső húgyúti góc (occult vagy tüneteket okozó), mint azt nem diabetes mellitusban tapasztalják.

Az akut cystitishez viszonyítva az akut pyelonephritisek aránya cukorbetegekben növekszik, és a két betegség együttesen többször alakul ki cukorbetegekben, mint nem cukorbetegekben. Minden akut pyelonephritisben számítani lehet súlyos szövdmények kialakulásra (tályogok a vesében és a vese körüli szövetekben, papillanecrosis, emphysemás pyelonephritis).

4.5.3. Diagnózis

A cukorbetegség húgyúti infekcióiban a vizelettenyésztés mind a kezelés előtt, mind a kezelés után egy héttel kötelező. Az aszimptomatikus bakteriuria kivételével az ultrahangvizsgálat hozzátartozik a rutinban végzendő vizsgálatokhoz. Akut pyelonephritisben a haemocultura levétele fontos, a nem javuló állapotokban (72 óra) ismételt UH-, esetleg IVU- és CT-vizsgálat is indokolt lehet.

4.5.4. Kezelés

Cukorbeteg aszimptomatikus bakteriuriájának a kezelése vitatott. Megszüntetésük 1-2 alkalommal megkísérélhető, mert ez magában hordozza a későbbi, igen súlyos fertőzés kialakulásának lehetőségét.

Az akut cystitisek kezelésére első választásként ciprofloxacint, ofloxacint, vagy levofloxacint ajánlanak, 7–10 napig. Számolni kell a gyakori relapsussal. Alternatíva lehet az aminopenicillinek + β -lactamase-gátlók vagy a 2. és 3. generációs cefalosporinok.

Az akut pyelonephritisek kezelésében ugyanezek az antibiotikumok jönnek szóba, intravénás formában. Sokszor csak az aminoglikozida-kombináció hozza meg a várt javulást.

4.6. Veseelégtelenség

4.6.1. Etiológia

Aszimptomatikus bakteriuria és pyuria a veseelégtelenségben szenvedők kb. 30%-ában megtalálható. Általában ebből tünetekkel járó HI ritkán fejlődik ki, és ezért ez nem jelent komoly gondot, és nem igényel kezelést.

Maga az idült veseelégtelenség enyhe immunszupprimált állapotot jelent, és emiatt a baktériumok könnyebben tapadnak meg az uroepitheliumon.

Felnőttek polycystás vesebetegségében – különösen a végstádiumban, veseelégtelenségben – gyakori a tünetekkel járó húgyúti infekció. A cysták fertőzése bekövetkezhet a húgyutak felől vagy bacteriaemiát követően.

4.6.2. *Diagnózis*

A diagnózis megállapítása nem könnyű, mert nem mindig a HI tünetei állnak az előtérben, hanem a szepszisé, és csak a góckeresés kapcsán (ultrahang, CT) derül ki a fókusz.

4.6.3. *Kezelés*

Első választásként ciprofloxacint, ofloxacint vagy levofloxacint javasolnak (dózis csökkentés a vesefunkció függvényében), de a vesék eltávolítása mindig felmerül.

Vesekövek – különösen fertőzött struvitok –, obstruktív uropathia, reflux különösen kedveznek a HI kialakulásának és szepszis kifejlődésének veseelégtelenségben. Ezért veseelégtelenséghez társuló szepszisben mindenképpen keresni kell ezeket a hajlamosító tényezőket.

4.7. *Vesetranszplantáció*

4.7.1. *Etiológia*

Veseátültetést követően a recipiensben gyakori megbetegedés a HI. Szignifikáns bakteriuria található a betegek 35–80%-ában, valamivel gyakrabban férfiakban. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az átültetést követő húgyúti fertőzések incidenciáját csökkenteni lehet a donor műtétjénél a sterilitás maximális betartásával, az immunszuppresszió dózisának a lehető legminimálisabbra való csökkentésével és a műtét előtti adekvát antibiotikum-prophylaxissal. Természetesen a vesetranszplantációt követő HI-k kialakulását elősegítik: hólyagkatéter jelenléte, ureterstent, uraemia, leromlott általános állapot, diabetes mellitus, polycystás vese, fertőzött kövek, VUR stb.

4.7.2. *Klinikum, diagnózis*

A transzplantációt követő első 3 hónapban főleg tünetekkel járó HI keletkezik (elsősorban akut pyelonephritis bacteriaemiával vagy anélkül). Később a különböző kórképek ugyanolyan gyakorisággal jelentkeznek, mint a nem transzplantáltakban, de sokkal kevesebb a pyelonephritis. Ez utóbbi megjegyzés alól kivételt képeznek azok, akikben anatómiai vagy funkcionális károsodás található a húgyutakban (ureter szűkülete, megtörése stb.). Recurráló húgyúti infekcióban mindenképpen anatómiai elváltozást kell keresni. Ha az átültetett vesében infarctus jött létre, ez igen kedvező talajt jelent a baktériumok megtelepedésének és a HI létrejöttének.

A súlyos HI-k egyrészt elősegíthetik a graft elégtelenségét, másrészt CMV-fertőzést reaktiválhatnak, amely önmagában is veszélyeztetheti a graft működését.

Az Enterobacteriaceae család tagjai mellett gyakori kórokozók az enterococcusok, a *Pseudomonas aeruginosa* és a staphylococcusok.

4.7.3. Kezelés

A vesetranszplantáltak HI-jában mindenképpen a célzott kezelés javasolt. Az első választás a fluorokinolonok (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin). A terápia javasolt időtartama minimálisan 10–14 nap, férfiakban – feltételezve a prosztatában levő gócot is – 4–6 hét. A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a vesetranszplantáltakban az aszimptomatikus bakteriuriát is kezelni kell, és perzisztálás esetén struktúrális elváltozásra kell gondolni.

A vesetranszplantáltakban kialakuló HI-k gyakorisága csökkenthető, ha a donorban prophylaxist alkalmaznak, és a recipienst 6 hónapig alacsony dózisú antibiotikum prophylaxisban részesítik (pl. trimethoprim/sulfamethoxazol, fluorokinolon).

4.8. Urológiai komplikált húgyúti infekciók és kezelésük

4.8.1. Húgyúti kövesség melletti HI

Bizonyos kórokozók nem csak infekciót okoznak a húgyutakban, hanem húgyúti kőképződést is elősegítenek. Ezekben az esetekben az *E. coli*, ill. enterococcusok szerepköre csökkent, és helyettük ureáztermelő baktériumok, *Proteus*-, *Providencia*-, *Morganella* spp., *Corynebacterium urealyticum* jelennek meg. Bizonyos körülmények mellett a *Klebsiella*-, *Pseudomonas*-, *Serratia* és a *Staphylococcus* spp.-ek is lehetnek ureáztermelők. Az ureáztermelő baktériumok a vizeletureából ammóniumot és szén-dioxidot szabadítanak fel, majd a lúgos vegyhatású vizeletben (pH 7) magnézium-, kalcium-, foszforionok jelenléte mellett struvit (magnézium-ammónium-foszfát) vagy karbonát apatit (kalcium-foszfát) kövek képződését segítik elő. A megnövekedett vizeletammónia mindezekén kívül károsítja a húgyutak glycos-aminoglycan rétegét, segítve a baktériumok megtapadását és kőképző képességét. A korallkövek 88%-ánál egyidejű HI is igazolható, és a kórokozók 82%-ban ureáztermelők. A fertőzött kövek kialakulását elősegítik még: obstrukció, húgyúti idegentest (ÁK, nephrostoma, ureterstent), neurogén hólyag, vizeletelvezetés bélhólyag segítségével, disztális renális tubuláris acidózis.

Eredményes kezelésükhöz a kövek maradéktalan eltávolítása, ill. elhúzódozó antibiotikum-kezelés javasolt. A terápiát a sebészi beavatkozás előtt egy-két nappal javasolt elkezdeni és a beavatkozást követően még 1-2 hónapig folytatni. Amennyiben a kövek maradéktalan eltávolítása nem sikerül (>5 mm \Rightarrow 78% recidíva) úgy a kiújulás mind a kő, mind az infekció terén elkerülhetetlen. Az ureáz-inhibitorok, ill. vizeletsavanyítók használata nem javasolt.

4.8.2. A katéterezés kapcsán kialakuló infekciók patogenezise

A kórokozók a katéter behelyezésekor részben a periurethrális tájékról kerülhetnek a hólyagba, de a katéter fala és a húgycső között (*extraluminálisan* 72–180 óra alatt), ill. a katéter lumenén keresztül is (*intraluminálisan* 32–48 óra alatt) felvándorolhatnak. Míg nőknél a extraluminális, addig a férfiaknál az intraluminális (zárt

rendszer megszakadása, fertőződött katéterzsák) felszálló fertőzésnek van vezető szerepe. A leggyakoribb kórokozó rövid katéterezést követően az *E. coli*, míg tartós fenntartása esetén gyakran polymikrobás, és ekkor a Gram-negatívok mellett (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) a Gram-pozitív enterococcusok és a gombák is megjelenhetnek. A patogének legnagyobb része a saját székletflórából, de ezenkívül exogén forrásokból (kórházi környezet, másik beteg, fertőzött zsák stb.) is származhatnak. Kívülről jövő fertőzésre kell gondolnunk, amennyiben a vizeletben staphylococcusok, *Serratia marcescens*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* jelenik meg.

Húgyúti idegen testek mellett a baktériumok egy része a vizeletben szabadon áramlik és szaporodik (ún. „planktonikus” forma), míg másik csoportjuk az idegen test felszínén biofilmet képez. A biofilm képződése során a biofilmben levő baktériumok fenotípus-változáson mennek keresztül, így minden tekintetben eltérnek a szabadon áramló ún. „planktonikus” formáktól, ami magyarázhatja az antibiotikumokkal szembeni eltérő érzékenységet is. A biofilm felszíni rétegébe („surface film”) újabb baktériumok kötődhetnek, melynek eredményeként a biofilm fokozatosan növekszik és vastagszik. A kezdetben csak inkrustáció formájában megjelenő infekciós eredetű kő a katéter külső, ill. belső felszínén is kialakulhat. A külső, leggyakrabban a ballon környékén kezdődő kövesedés a katéter eltávolításakor okozhat hólyagnyálkahártya, ill. húgycsősérülést, míg az intraluminális rövid időn belül a katéter teljes elzáródásához, ezáltal obstrukcióhoz és ennek jól ismert szövődményeihez (pyelonephritis, szepszis) vezethet. Irodalmi adatok szerint nincs szignifikáns összefüggés a katéter elzáródásáig eltelt idő tekintetében a beteg neme, kora, mentális állapota, ill. a vizelet K-, Cl-, és húgysavtartalma között. A katéter anyaga (pl. szilikon) sem befolyásolja jelentősen a *Proteus* spp. okozta katéter elzáródás gyakoriságát. Ezzel ellentétben a vizelet vegyhatása, Mg-, foszfát és az ureáz-termelő baktériumok jelenléte között jelentős a kapcsolat.

A húgyúti idegen testek bakteriális következményei:

- Rövid ideig tartó viselésük leggyakrabban csak aszimptomatikus bakteriuriával jár, mely a katéter eltávolítása után spontán megszűnik. Antibiotikum adása ritkán, elsősorban magas rizikójú betegcsoportban jöhet számításba.
- Láz elsősorban tartós katéterviselés esetén jelentkezik, de a láz hátterében legtöbbször bacteriaemiával (44%-ban) járó szövődmények állnak (urethritis, prostatitis, epididymitis, pyelonephritis, sepsis).

4.8.2.1. Állandó katéterrel kapcsolatos infekciók kezelése

Legfontosabb az infekció megelőzése!

- Akkor katéterezzünk, ha az abszolút indokolt. Kényelmi célból soha ne alkalmazzuk!! A katéterezést szigorú aszeptikus körülmények mellett kell elvégezni.
- Fontos a steril, zárt rendszerű drenázs folyamatos fenntartása.
- A katéter bedugása kerülendő, maximum a gyűjtőzsák cseréjének időtartamára jön szóba.
- Törekedjünk a folyamatos áramlás biztosítására a szintkülönbséges drenázs létrehozásával (a gyűjtőzsák soha ne kerüljön a hólyag magasságába vagy a fölé).
- A megfelelő diurézis is akadályozza az ascendáló fertőzést.
- Erőltetett katéterezés, ill. eltávolítás súlyos szövődményekhez vezethet (vérzés, sepsis stb.).

- A katétercsere időpontjában az álláspont nem egységes. Az ideális csere időpontja az irodalmi adatok szerint 4-5 hét. A szilikonkatéterek a húgycsőirritáció, ill. a biofilmképződés tekintetében kis előnyt jelenthetnek, de az átlagnál hosszabb ideig történő viselésük nem javasolható (pl. *Proteus* spp. infekció).
- A meatus környékének Betadinnal történő tisztítása (férfiaknál napi 1, míg nők esetén napi 2 alkalom) rövid tartamú állandó katéter viselés esetén csökkentheti az infekció kialakulásának veszélyét (T. Matsumoto 1997).
- Bár az obstrukció kialakulásának szempontjából a katéter belső és oldalsó járatának átmérője a legfontosabb tényező, mégis a katéter méretének indokolatlan növelése (katéter vezetése ellenére a katéter melletti szivárgás, vizeletfolyás, mely leggyakrabban hólyagtenezmus következménye) az urethra ischaemiájához, váladékretenciához, következményes urethritishez vezethet.
- A vizeletsavanyítók szerepköre lényegesen csökkent, egyrészt mellékhatásaik miatt, másrészt mivel csupán csak átmeneti pH-javulást eredményeznek. Az ureázinhibitorok is csak átmeneti eredményt adnak a magas intolerabilitás mellett (22%).
- Az állandó katéter végleges eltávolítása előtt vizelettenyésztést és antibiotikum-érzékenységi vizsgálatot kell végezni. Tartós viselőknél 2-3 havonta ajánlatos a mikrobiológiai vizsgálat az esetleges ureáztermelő bakteriális infekció kizárása végett, másrészt fontos támpont lehet a szimptómás HI kezelésénél.
- A suprapubikus katéter (epicystostoma) a bakteriuria tekintetében hosszú távon nem jelent előnyt, viszont viselése kényelmesebb, és a fellépő szövődmények aránya (prostatitis, urethritis stb.) alacsonyabb, így a tartós AK-k egyik alternatívája.

Egyszeri katéterezéshez rutinszerű antibiotikum adása nem indokolt, sőt a rezisztencia kialakulása miatt hátrányos. Csak tüneteket okozó (láz, hidegrázás, pyelonephritis, prostatitis, urethritis) húgyúti fertőzés esetén alkalmazhatók. Az antibiotikumok hólyagba történő befecskendezése csak átmenetileg csökkenti a kórokozók szaporodását, viszont a zárt rendszer sorozatos megnyitása a fertőzés veszélyét lényegesen növeli.

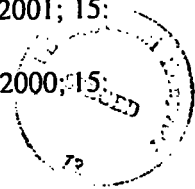
Az aszimptomatikus bakteriuria általában nem kezelendő, de *Proteus* spp., *Serratia marcescens* infekció esetén a kezelés mérlegelendő, hiszen ezek a törzsek sokkal gyakrabban okoznak szövődményt (elzáródás, bacteriaemia, szepszis). A katétercserét követően az UH-vizsgálat segítséget jelenthet az infekciós kövek kizárása tekintetében.

Igen magas rizikójú betegek esetén a katétercsere időszakában a 3 napos profilaktikus antibiotikum-kezelés elfogadott (1 nap előtte, a katétercsere napján, és még 1 nappal utána).

Az állandó katéter eltávolítása után minden szignifikáns bakteriuria kezelendő, 4-6 napos antibiotikum-kezelés rendszerint elegendő.

Irodalom

1. Berman, S. J.: Infections in patients with end-stage renal disease. Inf. Dis. Clin. N. Amer. 2001; 15: 709-20.
2. Ludwig, E.: Bacteriuria in women with diabetes mellitus. Infections in urology (Supplement) 2000; 15: S3-S6.



Komplikált húgyúti infekciók kezelése

Kórokozók	Antibiotikum	Hatékonyaság	Megjegyzés
<i>E. coli</i> 30–35% <i>Proteus, Klebsiella</i> spp. 5–10% <i>Pseudomonas</i> spp. 20% <i>Enterococcus</i> spp. 10–20% <i>S. epidermidis</i> 15% kevert infekció 10%	ampicillin (4–6×2 g)+gentamicin 3–5 mg/tkg (norm. kreatinin clearance esetén) iv. piperacillin/tazobactam 4×3,375 g iv. imipenem + cilastatin 4×0,5 g meropenem 3×0,5 g ofloxacin 2×200–400 mg iv., vagy 2×200 mg p. os ciprofloxacin 2×200–400 mg iv. vagy 2×500 mg p. os levofloxacin 1×250 p.o. vagy 1×500 mg <u>Igazolt Gram-pozitív infekció esetén</u> (<i>Enterococcus faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>) teicoplanin 200–400 mg/nap vancomycin 2×1 g levofloxacin 1×250 mg p. os, 1×500 mg iv., p. os	a komplikáló tényezők megszüntetésétől függ	a kezelési idő min.: 14 nap a kezelést <i>célzottan a vizelet,</i> <i>ill. haemocultura</i> eredménye alapján kell végezni, mivel a kórokozók és azok érzékenysége nem jósolható meg előre. Komplikáló tényezők jelenléte esetén 50–70% relapsus. <u><i>Pseudomonas aeruginosa</i></u> <u>infekció esetén:</u> ciprofloxacin, ceftazidim, imipenem, meropenem, amikacin, netilmicin
Állandó katéter mellett <i>Candida albicans</i> 25–28%	<u><i>Candida albicans</i> inf.:</u> <u>helyi kezelés:</u> amphotericin B 50 mg/l, 5% dextrózban öblítés 3 óránként 1–5 napig. <u>szisztémás kezelés:</u> amphotericin B 0,5–0,5 mg/tkg iv. fluconazol 400 mg/nap iv. v. per os		A gombainfekció az állandó katéter eltávolításával kezelés nélkül is megszűnhet.

3. Naber, K. G., Bergman, B., Bishop, M. C., Bjerklund Johansen, T. E., Botto, H., Lobel, B., Jimenez Cruz, F., Selvaggi, F. P.: Guidelines on urinary and male genital tract infections. European Association of Urology 2001.
4. Mittendorf, R., Williams, M. A., Kass, E. H.: Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. Clin Infect Dis 1992; 14: 927–32.
5. Patel, R.: Infections in recipients of kidney transplants. Inf. Dis. Clin. N. Amer 2001; 15: 901–52.
6. Patterson, T. F., Andriole, V. T.: Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Inf. Dis. Clin. N. Amer. 1997; 11: 593–608.
7. Patterson, J. E., Andriole, V. T.: Bacterial urinary tract infections in diabetes. Inf Dis. Clin. N. Amer. 1997; 11: 735–50.
8. Pfau, A., Sacks, T. G.: Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. Clin. Inf. Dis. 1992; 14: 810–14.

5. UROSZEPSZIS

Korábban a szepszis patogenezisét úgy képzelték el, hogy a szepszis góciából a véráramba jutó kórokozó (invázió) közvetlenül hozza létre a betegség tüneteit. A különböző súlyosságú eseteket a kórokozó(k) eltérő virulenciájával magyarázták. Az elmúlt 15 év kutatásai tisztázták, hogy a mikroorganizmusok csak a folyamat elindítói és a makrophagokból/monocytaiból felszabaduló endogén mediátorok (citokinek) hozzák létre a szepszisben észlelhető elváltozásokat. Ezek az endogén mediátorok egyrészt a szívizom kontrakciós erejét csökkentik, másrészt tönkreteszik a kisvénák endotheljét, és testszerte vazodilatációt hoznak létre. Ezen utóbbi károsodás következménye lesz az, hogy folyadék lép ki az interstitiumba, és a keringés meglassul. Mindezek miatt az egyes szervek vérátáramlása és ezzel párhuzamosan működése is romlik. Az endogén mediátorok elindítják a véralvadást is az ér pályán belül, tovább rontva a szervek működését. A legsúlyosabb esetekben manifeszt DIC is kialakul. Szepszisben a betegek vagy a befolyásolhatatlan hipotenzió, vagy a szervek működési elégtelensége miatt halnak meg, de ehhez a legtöbb halálos kimenetelű szepszisben mindkét tényező különböző mértékben hozzájárul.

Évtizedeken keresztül a szepszis meghatározásának kritériuma a szervezetben kialakult és kimutatható góc, valamint a pozitív haemocultura voltak. Az elmúlt 20–30 évben megváltozott az a populáció, amelyben leggyakrabban a szepszis kialakulhat (kora- és újszülöttek, öregek, csökkent védekezőképességűek stb.). Szemben a korábbi évtizedekkel, amikor a szepszis elsősorban egészségesekben keletkezett, napjainkban ez a megbetegedés legtöbbször valamilyen alapbetegséghez társul, vagy hajlamosító tényezők megállapíthatók. Ezekben a betegekben nagyon sokszor a góc nem mutatható ki (igen sokszor a gócok mikroszkopikus nagyságúak), és 50–70%-ban a bacteriaemia még a leggondosabb mikrobiológiai vizsgálatokkal sem igazolható.

Mindezek szükségessé tették, hogy a kilencvenes évek elején a szepszissel kapcsolatos meghatározásokat újrafogalmazzák. Az amerikai tüdőgyógyászok és intenzív terápiával foglalkozó orvosok konszenzus konferenciája 1991-ben a következőket fogadta el:

Bacteriaemia: A vérben baktérium található (pozitív haemocultura);

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome): A szervezet heveny fiziológiás reakciója, amelyet a legkülönbözőbb behatások (infekció, pancreatitis acuta, égés, politrauma, immunkomplex behatás) idézhetnek elő. SIRS-ről akkor be-

szélhetünk, ha legalább 2 az alábbiakban felsoroltakból megtalálható: a) testhőmérséklet $<36^{\circ}\text{C}$ vagy $>38^{\circ}\text{C}$; b) pulzusszám $>90/\text{min}$; c) légzésszám $>20/\text{min}$; d) fehérvérsejtszám $<4000/\text{mm}^3$ vagy $>12\,000/\text{mm}^3$, vagy a minőségi vérképben 10%-nál több az éretlen granulocytá;

Sepszis: Amikor a SIRS-t mikrobiológiailag igazolt infekció idézi elő (infekció + SIRS);

Súlyos sepszis – sepszis szindróma: Sepszishoz az egyes szervek mikrocirkulációs zavara, hipoperfúziója társul (infekció + SIRS + hipoperfúzió). A legfontosabb hipoperfúzióra utaló tünetek és laboratóriumi eltérések a következők: tudatzavar, oliguria, lactacidaemia, icterus;

Szeptikus shock: Súlyos sepszisben – az adekvát folyadék- és elektrolitterápia ellenére – hipotenzió (szisztolés vérnyomás <90 Hgmm, vagy a középvérnyomás >40 Hgmm-t csökken) alakul ki (infekció + SIRS + hipoperfúzió + hipotenzió);

MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome): A homeostasis helyreállítása céljából a sok szerv működési zavara azonnali intenzív beavatkozást igényel.

5.1. Etiológia

A területen szerzett – ezek döntően nem-komplikált HI-hoz kapcsolódnak – uroszepsziseket szinte kizárólag az Enterobacteriaceae család tagjai (legtöbbször *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp.) és az enterococcusok okozzák. Ezzel szemben nosocomialis uroszepszisben e család tagjain és az enterococcusokon kívül számítani kell *Pseudomonas aeruginosa*-ra, *Acinetobacter baumannii*-re, esetleg más kórházi eredetű törzsre is. Mindenképpen azt is számításba kell venni, hogy nosocomialis uroszepszisben a kórokozók gyakran multirezisztensek.

5.2. Klinikum (korai tünetek és panaszok)

- A betegek 10–15%-a kezdetben hypothermiás, és 4-5%-ban a testhőmérséklet nem haladja meg a 37°C -ot. Tehát a láz nem kritériuma a sepszisnek, és ha a sepszis hypothermiával indul a prognózis rosszabb;
- Kezdetben hyperventilatio tapasztalható (tachypnoe), amely következményes alkalózissal jár;
- Más okkal – elsősorban hypoxiával – nem magyarázható tudatzavar;
- Icterus. Elsősorban a direkt bilirubin emelkedik meg a vérben. A laboratóriumi eltérések intrahepaticus cholestasis mellett szólnak;
- A sepszisek kb. 1/3-ában induláskor gastrointestinalis tünetek (hányás, hasmenés) jelentkeznek. Igen korai szakban a vérhányás és szurokszéklet is utalhat sepszisre;
- Vérzések a retinán és petechiák a conjunctiván önmagukban nem, de az előzőekben felsoroltakkal együtt alátámaszthatják a sepszis diagnózisát.

5.3. Diagnózis

Egyetlen panasz, tünet vagy laboratóriumi vizsgálat sincs, amely egyértelműen a sepszis diagnózisát bizonyítja. Mégis az mondható, hogy a kórelőzmény kikérdezése mellett csak ezek helyes értékelése alapján lehet sepszisre gondolni. A legfon-

tosabb laboratóriumi vizsgálati eltérések, amelyek segíthetik a klinikust a gondolkodásában:

- Pozitív haemocultura és vizelettenyésztés;
- Sem a leukocytosis, sem a balratoltság a minőségi vérképben, önmagában nem jellemző. Sokkal inkább bakteriális kórkép – szepszis – mellett szól, ha a leukocytákban vakuolákat és toxikus granulációt találnak;
- Az eosinopenia bakteriális infekciót jelezhet. Ha az eosinophil granulocyták százalékos aránya $>5\%$, kételkedni kell a kórkép bakteriális etiológiájában;
- A szérumban a vas szintje mindig csökken, és az esetek 80%-ában thrombocytopenia is kialakul;
- A veseérintettség különböző mértékű lehet, az enyhe proteinuriától a 36–48 óra alatt kifejlődő anuriáig;
- A szepszis kezdetén megfigyelt respirációs alkalózis szeptikus shockban metabolikus acidózisba fordulhat át;
- Anaemia
- Hypoxaemia;
- Hypalbuminaemia, anorganikus foszfátszint csökkenése;
- Procalcitonin, C-reaktív protein emelkedése perdöntő lehet,
- Diabetes mellitusban előfordul, hogy az addig jól beállított szénhidrát-anyagcse-re felborulása az egyetlen jel, amely szepsziszre utal.

5.4. Kezelés

Amikor a klinikusban az uroszepszis gyanúja felmerül, azonnal el kell kezdeni – a mikrobiológiai és kémiai vizsgálatokra történő mintavétel után – az empirikus antibiotikum terápiát. A területen szerzett uroszepszisekben ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin az első empirikus választás, esetleg az aminoglikozida-kombináció – komplikált HI-ra gondolva – mérlegelendő. Alternatíva lehet: aminoglikozida önmagában vagy cefotaxim/ceftriaxon vagy ampicillin/sulbactam+aminoglikozida. A nosocomialis uroszepszisek empirikus kezelésére ajánlhatók: ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin vagy imipenem/cilastatin vagy meropenem. Alternatíva lehet: netilmicin/amikacin vagy piperacillin/tazobactam. A szepszisek terápiájában csak az intravénás kezelés az elfogadott.

Természetesen a szepszis gyógyításának komplexnek kell lennie. Az antibiotikum-kezeléssel egy időben a beteg folyamatos monitorizálását is (vérnyomás, pulzusszám, oxigénnyomás, légzésszám stb.) el kell kezdeni, ill. szupportív terápiát szükséges alkalmazni. A komplex ellátás nagyon fontos eleme a komplikáló tényező keresése és az ennek megfelelő urológiai ellátás.

Irodalom

1. Varga P., Szalka A.: Sepsis. Melania Kiadó. 1999

6. SPECIÁLIS FERTŐZÉSES FORMÁK

6.1. Urethritis

Megkülönböztetünk primer és szekunder urethritist. A primer urethritisek leggyakrabban szexuálisan aktív férfiak nemi úton szerzett megbetegedései (Sexually Transmitted Disease [STD]), míg a szekunder urethritisek urológiai eszközös vizsgálatok, tartós állandó katéterviselés következtében, kémiai, mechanikai, ill. egyéb nem kórokozó eredetű gyulladásos tényezők hatására alakulnak ki. A primer urethritisek szempontjából a 17–23 éves korosztály a leginkább érintett, hiszen az urethritisek előfordulása 5–10-szer nagyobb, mint a közel hasonló szexuális viselkedéssel rendelkező 32–35 éves kórcsoporté.

6.1.1. Etiológia

A *Neisseria gonorrhoeae* gyakorisága csökkent, elterjedése ma inkább a hátrányos helyzetű rétegeket veszélyezteti, azonban az urethritisek 10–30%-ánál más STD-kórokozók (pl. *Chlamydia trachomatis*) együtt kimutatható. Az urethritisek hátterében leggyakrabban *Chlamydia trachomatis* (15–55%), ritkábban *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* Herpes simplex vírus (elsősorban genitális herpeszleziók mellett), *Corynebacterium genitalium*, ill. újabban *Haemophilus influenzae* infekció áll. A *C. trachomatis* 18 szerotípusa közül a D-K, valamint a B szerotípus a felelős a szexuális úton terjedő urogenitális fertőzésekért.

Gram-negatív bakteriális eredetű (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) urethritisek ritkák, leggyakrabban eszközös vizsgálatokat követően alakulnak ki.

A húgycsőgyulladások korlátozódhatnak extracellulárisan a húgycső nyálkahártyájára, de egy részük (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*) intracellulárisan behatolva gennyes gyulladást is okozhatnak.

6.1.2. Klinikum és diagnózis

A fertőződés szempontjából rizikócsoporthoz a fiatal (23 éves korig), partnereiket gyakran változtatók (2 hónapon belül új partner) tartoznak.

A gonorrhoeás urethritis inkubációs ideje 1–10 nap. Míg férfiaknál a betegség sárgás folyással és vizeléskor jelentkező kellemetlen húgycsőégéssel kezdődik, addig nőknél általában nincs urethralis folyás, elsősorban a gyakori csípős vizelés a vezető tünet. 1–5%-uk aszimptomatikus, így ezekben az esetekben a fertőzés terjedésének kockázata magas. 95%-ban terápia nélkül tünetmentessé válhat, vagy kevés váladékozással járó krónikus gonorrhoea alakulhat ki.

A *C. trachomatis*, ill. *U. urealyticum* által okozott fertőzés lappangási ideje rendkívül változatos, de átlagban 1–3 hét. A kórokozók leggyakrabban az urethrán, ill. a cervixen keresztül főleg szexuális kapcsolat útján kerülnek a szervezetbe. A húgycsőfolyás kevés vagy közepes, nyákos, áttetszős, és sokszor csak a kora reggeli órákban figyelhető meg. Ritkán purulens, gonorrhoeás urethritisre hasonló váladékozás is megfigyelhető. A vizelési panaszok sem kifejezettek, így a nők tekintetében 60–70%-ban a fertőzés felderítetlen, ezért kezeletlen marad. Az ilyen betegek néhány hét múlva tünetmentessé válnak, viszont hosszabb-rövidebb idő után recidiva alakul ki.

A gonorrhoeás urethritis (GU) diagnóza csak a tünetek alapján nem állítható fel. A húgycsőváladékból vett Gram-festéses kenet Intracelluláris diplococcusok, 5 leukocita látóterenként) szimptomás esetben még mindig a legegyszerűbb és leggyorsabb diagnosztikai lehetőség, viszont aszimptomatikus esetekben nem megbízható. A „gold standard”-nek tartott tenyésztéses vizsgálatok (Thayer–Martin) magas specificitással, ill. szenzitivitással rendelkeznek, viszont költségesek és időigényesek (min. 48 óra). Az újabb vizsgálóeljárások – antigén kimutatására szolgáló enzim immunassay (EIA), DNS-hibridizációs, amplifikációs technika – megalapozott diagnózis (szenzitivitás 95–100%, specificitás 100%) felállítását teszik lehetővé.

A nem gonorrhoeás urethritis (NGU) húgycsőváladék Gram-festéses kenetére jellemző, hogy a gyulladásos sejteken (polymorfonuclearis leukocyták 5 látóterenként) kívül intracelluláris diplococcus nincs benne (szenzitivitás 91%, specificitás 68%). Tekintettel arra, hogy a chlamydiák intracelluláris paraziták, tenyésztésük mesterséges táptalajokon nem, csak sejt kultúráján lehetséges, melynek specificitása 100%, viszont szenzitivitása csak 70–80%. Az antigén-antitest reakción alapuló immunfluorescens vizsgálat (spec.: 80–100%, szenz.: 68–100%) mellett a DNS hibridizációs (spec.: 97–100%, szenz.: 65–92%), ill. amplifikációs (DNS-, RNS-sokszorozáson alapul) eljárások (spec. 100%, szenz.: 70–100%) nyújtanak segítséget a diagnózis felállításában.

6.1.3. Kezelés

Nem komplikált GU kezelése a Center for Disease Control and Prevention ajánlása alapján (2002):

- ceftriaxon 1 × 125 mg im, vagy
- cefixim 1 × 400 mg per os., vagy
- ciprofloxacin 1 × 500 mg, vagy
- ofloxacin 1 × 400 mg, vagy
- levofloxacin 1 × 250 mg

ha a Chlamydia-infekció nincs kizárva

- azithromycin 1 g per os, vagy
- doxycycline 2 × 100 mg 7 napig

A beteg partnerei (<60 nap) is kezelendők, a szexuális kontaktus a teljes tünetmentességig tilos.

Tekintettel arra, hogy a GU 20–30%-ban kevert infekcióval állunk szemben (leggyakrabban *C. trachomatis*), így kezelésükor is eleve mindkét kórokozó ellen hatékony kombinációt kell alkalmaznunk.

Követés

Amennyiben a beteg tünetei a kezelést követően is fennállnak, úgy ismételt tenyésztés és érzékenységi vizsgálat szükséges. A recurráló tünetek leginkább reinfekcióval kapcsolatosak.

Igazolt *C. trachomatis* urethritis első vonalban:

- azithromycin 1 × 1 g per os, vagy
- doxycycline 2 × 100 mg 7 napig

Alternatív kezelési lehetőség:

- erythromycin 4 × 500 mg 7 napig, vagy
- ofloxacin 2 × 200 mg 7 napig
- levofloxacin 1 × 500 mg 7 napig
- erythromycin ethylsuccinate 4 × 800 mg 7 napig

A szexuális kontaktus 1 hétig kerülendő, a beteg partnereinek kezelése (60 nap) is szükséges.

Terápia sikertelensége esetén *T. vaginalis*, *Mycoplasma hominis* infekcióra is hatékony kombinációt kell alkalmaznunk \Rightarrow metrinidazole 1 × 2 g, ill. erythromycin 4 × 500 mg 7 napig.

A ritkább bakteriális urethritisek kezelési elve azonos a cystitisével, így az első választandó szerek a flurokinolonok (2 × 200 mg ofloxacin, 2 × 250 mg ciprofloxacin, 1 × 250 mg levofloxacin, 2 × 400 mg norfloxacin).

Követés

Doxycyclin- és azitromycin-kezelést követően kontrollellenőrzésre nincs szükség, kivéve, ha a beteg tünetei nem szűntek meg. Erytromycin-terápiát követően 3 héttel viszont kontrolltenyésztés javasolt. Ennél korábbi tenyésztés magas fals pozitív eredménnyel járhat (széteső kórokozók).

Szövődmények

A *C. trachomatis* által okozott kismedencei gyulladás (25%) (endometritis, salpingitis, cervicitis) következménye 20%-ban sterilitás és 9%-ban méhen kívüli terhesség. A serdülők *C. trachomatis*-fertőződése sokkal veszélyesebb a kismedencei gyulladások vonatkozásában, mint a 25 évnél idősebb korcsoporté. Ennek egyik magyarázata, hogy a hüvelyi immunitás serdülőkorban még gyengébb. A másik lehetséges ok, hogy a *C. trachomatis* ebben a korban még a cervix külső részén található, így a kórokozók minden ellenállás nélkül direkt módon továbbterjedhetnek.

Férfiaknál gonorrhoeás urethritis esetén az epididymitis, ill. a húgycsőszűkület, addig non-gonorrhoeás urethritis esetén az epididymitis, prostatitis mellett a nemző-képesség jelentős csökkenése jelenti a szövődményt.

6.2. Epididymitis

Epididymitis a mellékhere heveny gyulladásos megbetegedése, mely leggyakrabban egyoldalt alakul ki. Ha a gyulladás a herére terjed, epididymo-orchitisről beszélünk.

Ellenkező irányú terjedés elsősorban a vírusos eredetű mumps-orchitisre jellemző. Az akut here-mellékhere gyulladások 15%-a krónikussá válhat. Ilyenkor a mellékhere tömött (indurált) tapintatú. A krónikussá vált heregyulladás a here sorvadásához, ill. a spermiogenezis károsodásához vezethet. Az epididymitisek incidenciájával ill. prevalenciájával kapcsolatban pontos adatok nem állnak rendelkezésre. A pubertáskor után jelentkező mumpsfertőzés következtében 20–30%-ban alakul ki orchitis, de a pontos incidencia a lakosság védettségétől (vakcinációs állapot) függ.

6.2.1. Etiológia

Az akut epididymitisnek két formája ismeretes, az egyik a nemi úton terjedő forma, mely leggyakrabban a fiatal, 40 év alatti korosztályt érinti, és urethritis kíséri (*C. trachomatis* [41%], *N. gonorrhoeae*). A másik idősebb férfiak megbetegedése, elsősorban húgyúti infekció és prostatitis szövődményeként fordul elő, és a kórokozók elsősorban Gram-negatív pálcák (Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*). A mellékhere akut gyulladása a farok részről indul ki és terjed a mellékhere feje, ill. a here felé.

6.2.2. Tünetek

Láz, a funiculus mentén a deréktájba felsugárzó erős fájdalom, mellékhereduzzanat, scrotum oedema és vörösség, reaktív hydrocele.

6.2.3. Diagnózis

Tapintás: duzzadt, fájdalmas mellékhere. Here-, mellékhere-UH: megnagyobbodott, echoszegényebb mellékhere, echomentes folyadék a here körül.

Differenciáldiagnózis: here-, herefüggelék torzió, heredaganat, orchitis, trauma, specifikus gyulladás.

Húgycsőváladék, ill. az első vizeletfrakcióban Gram-negatív diplococcusok jelenléte *N. gonorrhoeae*-fertőzésre utal, míg abban az esetben, ha Gram-festéssel csak gyulladáshoz vezető elemek (leukocyták), Gram-negatív baktériumok láthatók, úgy NGU-szel állunk szemben. Mumps orchitisre kell gondolnunk, amennyiben az anamnézisben parotitis szerepel. A diagnózist megerősíti az emelkedett szérum-IgM-szint. Összehasonlító vizsgálatok alapján jó a korreláció a mellékhere-punktátum, a húgycsőváladék, ill. az első vizelet frakció tenyésztési eredményei között.

6.2.4. Terápia

Az antibiotikumok mellékhere szöveti szintjét célzó vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az empirikus antibiotikum-választás a tünetek súlyosságától függ. Javaszolhatók:

- *C. trachomatis* veszélye miatt 40 év alatt elsősorban ofloxacin napi 400 mg 10 napig, vagy
- levofloxacin napi 500 mg 10 napig, vagy
- ceftriaxone 250 mg im 1 ×
+
doxycycline 2 × 100 mg 10 napig

Idősebb korosztályban alternatívák:

- aminopenicillin + BLI
- II. generációs cefalosporinok
- aminoglikozidok

Az ágyynyugalom mellett a hideg borogatás, a felpolcolás, a funiculus lidocainos infiltrációja és napi 40 mg metilprednisolon (másnaponta dózisfelezés), vagy nem szteroid gyulladáscsökkentők is segíthetnek. Igazolt *C. trachomatis* infekció esetén

Urethritis kivizsgálásának menete

anamnézis

(pl. < 27 év, új szexuális partner
2 hónapon belül,
partnereiket gyakran cserélők)

fizikális vizsgálat

(lágyéki nyirokcsomók, epididymitis
kizárása)

húgycsőváladék vizsgálata
(Gram-festés)

típusos Gram-negatív

gyulladás jelei

nincs gyulladás

intracellurális
diplococcusok
(GNICDC)

GNICDC nélkül

nincs GNICDC

speciális mikrobiológiai

szerológiai vizsgálatok

N. gonorrhoeae-nak
megfelelő kezelés

Chlamydia-ellenes
kezelés

ismételt húgycső-
váladék vizsgálat
első vizelés előtt

(20–30% kevert inf.)

szövődmény:
epididymitis
húgycsőszűkület

szövődmény:
epididymitis,
prostatitis (CPPS)

fertilitási problémák

partnerkezelés
(pl. Chlamydia \Rightarrow 25%PID
20% sterilitás, 9% extrauterin-graviditás)

a partner is kezelendő. Mellékhere-, hereabscessus sebészi megoldást igényel. Antibiotikum-terápiára rezisztens krónikus mellékhere-gyulladásnál urogenitális TBC is szóba jön.

6.2.5. Szövődmény

Az akut epididymó-orchitis szövődménye lehet:

- Krónikus epididymitis
- Hereatrophia
- Abscessus
- Infertilitás

6.3. Prostatitis

6.3.1. Epidemiológia

A prostatitis az 50 év alatti férfiak leggyakoribb urológiai megbetegedése, míg 50 éves kor felett a 3. helyet foglalja el. Az urológiai panaszokkal jelentkező férfiak (18–65 év) több mint 25%-ában fordul elő, és a férfiak 50%-a élete során legalább egyszer találkozik a betegség tüneteivel. Incidenciája 6%, míg prevalenciája 8–10% (akut 8,8%, krónikus 1,5%). A szövettani prevalencia széles határok között mozog (35–98%). A kórképet napjainkban egyre inkább „prostatitis szindróma” alatt tárgyalják, hiszen gyakoriságuk ellenére még mindig keveset tudunk a betegségről, és a diagnosztikai lehetőségeink is korlátozottak.

A prostatitisek felosztása

➤ Szimptomatikus

- I. típus: akut bakteriális prostatitis (ABP)
- II. típus: idült bakteriális prostatitis (CBP)
- III. típus: idült kismencedei fájdalom szindrómák (Chronic Pelvic Pain Syndroms [CPPS])

a) gyulladásos eredetű idült kismencedei fájdalom szindróma

fehérvérsejt a prosztatamasszáztumban (EPS), ondóban ill. a massage utáni vizeletben (VB3), kórokozó hagyományos módon nem tenyészik ki.

b) nem gyulladásos idült kismencedei fájdalom szindróma

nincs fehérvérsejt az EPS-ben, az ondóban, ill. a VB3-ban, és kórokozó nem igazolható.

➤ Aszimptomatikus

- IV. típus aszimptomatikus prostatitis
 - diagnózis szövettani vizsgálat alapján: TURP után, ill. emelkedett PSA miatt elvégzett biopsia
 - fertilitási vizsgálat, góckeresés

6.3.2. Etiológia

A prostatitis etiológiája jelenleg sem teljesen tisztázott, kialakulásában több tényezőnek tulajdonítanak szerepet:

- infekció (mikrokolóniák, ill. biofilmek a prosztatákövek felszínén)
- immunpatológiai megbetegedések
- stressz, ami alatt a kismencedei izomzat fokozott tónusát, izomzatfasciájában elhelyezkedő mechanoreceptorok fokozott érzékenységét értjük.
- hormonális faktorok.

Leggyakrabban ascendáló úton alakul ki, amikor a kórokozók elsődlegesen az urethra alsó szakaszán telepednek meg, majd különböző tényezők hatására feljebb, így pl. a prosztatába kerülhetnek. A kolonizáció szempontjából a szexuális kontaktusnak van a legjelentősebb szerepe. Ilyen esetekben elsődlegesen a hüvely kolonizálódik vagy fertőződik baktériumokkal, és megteremtődik a lehetősége annak, hogy a szexuális kontaktus kapcsán a kórokozók átmenetileg kolonizálják a férfi urethráját. Ezt követően a baktériumok virulenciájától, ill. a szervezet immunállapotától függően alakulhat ki a prostatitis.

Az utóbbi időben egyre több közleményben immunológiai oldalról közelítik meg a kórképet, és előtérbe került az autoimmun eredet lehetősége is. Mindezek mellett nagyobb hangsúlyt fordítanak a kialakult vizelési diszfunkcióra, melynek hátterében:

- a sphincter externus kórosan emelkedett zárónyomása,
- a hólyagnyak inkomplett relaxációja,
- az emelkedett intraprostaticus nyomás, amelynek következtében vizeletreflux alakulhat ki a prostataductusokban, ill. az acinusokban.

A prostatitisek kialakulásában a haematogen és a lymphogen útnak egyaránt csekély a szerepe.

6.3.3. Tünetek

A kórképre a változó intenzitású, különböző régiókra korlátozódó fájdalmak, ill. az alsó húgyúti vizelési zavarok (LUTS) a leginkább jellemzőek. Felmérések alapján a fájdalmak leggyakoribb helyei:

- prostata/gáttájék: 46%
- herezacskó és / vagy herék: 39%
- pénisz: 6%
- hólyag: 6%
- keresztcsont: 2%

Alsó húgyúti vizelési panaszok közül

- a gyakori,
- nehéz, vékonyabb sugarú,
- fájdalmas vizelés fordul elő legtöbbször.

A tünetek fennállásának ideje alapján megkülönböztetünk akut, ill. krónikus (3 hónap) gyulladást.

6.3.4. Diagnózis

A prostatitis diagnosztikája a tünetekre, a prostatamasszátnak, ill. a massage előtti és utáni frakcionált vizelet mikroszkópos és bakteriológiai vizsgálatára épül.

Tekintettel a betegek változatos fajtájú és súlyosságú panaszaira, a jóindulatú prostatamegnagyobbodáshoz hasonlóan, tüneteket felmérő kérdőívek „*symptom score*”-ok segítik a diagnózis felállítását, a beteg állapotának objektívebb követését, ill. a kezelés eredményességének lemerését. A BPH-hoz hasonlóan többfajta symp-

tom score-t hoztak létre, a kérdések számában, ill. a kérdéscsoportok típusában különböznek egymástól. A kérdőívek közül ma leginkább a NIH által javasolt és jól használható NIH prosztatitisz kérdőív terjedt el.

A tünetek felmérése mellett változatlanul nagy a jelentősége a Meares és Stamey által leírt „három pohár” próbának, ill. a prosztata masszáium mikroszkopikus és bakteriológiai vizsgálatának (lehetnek aerob, anaerob baktériumokra történő vizsgálatok, esetenként speciális módszerek, pl. PCR). A massage utáni vizeletben, mely maximum 5–10 ml lehet, a látóterenként 10–15-nél több fvs vagy zsírtartalmú makrofágok jelenléte diagnosztikus értékű (CBP, CPPSIII/a). A klasszikus „három pohár” próba szenzitivitása, ill. specificitása 91%. Mindezek ellenére napjainkban elégségesnek tartják a massage előtti és utáni vizelet mikroszkópos, ill. bakteriológiai vizsgálatát, amennyiben a betegnek urethritis panaszai nincsenek. Abban az esetben, ha mindkét frakcióban fvs és vagy baktérium található, úgy a cystitis kizárása céljából a vizsgálat megismétlése 3 napos antibiotikum-kezelést követően javasolt. A kezelést lehetőleg olyan antibiotikummal végezzük, melynek a prosztata szöveti szintje rossz (pl. nitrofurantoin). Gyógyulás esetén elkerülhető a prostatitis kezeléséhez szükséges elhúzódó antibiotikus terápia.

Leggyakoribb kórokozók a prostatitisben:

Igazolt szerepkör:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella spp.*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterococcus faecalis*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Feltételezett szerep bizonyos esetekben:

- *Coag. neg. staphylococcusok*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Mycoplasma hominis*

Immunhiányos állapotban, HIV-fertőzés mellett a *M. tuberculosis*, *Candida spp.*-ek és egyéb ritka gombák is szerepelhetnek kórokozóként.

A massage utáni vizeletvizsgálatot nem helyettesítheti az ejakulátum hasonló vizsgálata, hiszen az ondóban a spermatocytákat nehéz elkülöníteni a leukocytáktól, és az ondótenyésztés pozitív prediktív értéke is alacsony (fokozott kolonizáció, ill. szennyeződésveszély). Mindezekon kívül több összehasonlító vizsgálat kimutatta, hogy rossz az összefüggés az ondó, ill. a prosztata masszáium gyulladásos elemei között, és az ondó nem csak a prosztátát, hanem az ondóhólyagot, a mellékherét és a herét is képviseli (Kreiger 1996).

A *rectalis digitális vizsgálat* (RDV) elsősorban akut prostatitis esetén kórjelző (duzzadt, feszesen infiltrált, kifejezetten fájdalmas). A krónikus prosztatagyulladás (CBP, CPPS) tapintási lelete igen változatos (egyenetlen, tömött, heges, olykor retenciós), olykor normális is lehet.

A *prostataváladék* egyes összetevőinek változásai (gyulladás esetén: pH > 8, LDH izoenzim 5 és 1 aránya nő, immunglobulinok szintje emelkedett, a prosztata antibakteriális faktor, Zn-, Mg- és Ca-ionok koncentrációja csökkent) elsősorban nem a diagnosztikában, hanem a terápia nyomon követésében jelenthetnek segítséget.

Prostata specifikus antigén (PSA)-emelkedéssel az ABP-k 71%-ában, a CBP-k 15%-ában, míg CPPS-k 6%-ában számolhatunk. A szabad és kötött arány meghatározása a prostatitisen belül nem nyújt további segítséget.

A *transrectalis ultrahang*-vizsgálatnak önálló diagnosztikai jelentősége nincs, hiszen a régebben feltételezett prostatitisre jellemző UH-eltérések specificitását (prosztatakövek, periurethralis meszesedés, periprostaticus vénás tágulat, vesicula seminalis tágulat, echodus területek) nem tudták igazolni. Elsősorban intraprostaticus abscessus kimutatásában, ill. malignitás gyanúja esetén nyújt segítséget.

Urodinamiás vagy videourodinamiás vizsgálat csak a nem gyulladásos kismencedei fájdalom szindróma esetén mérlegelendő, mivel ebben a csoportban a betegek 30–40%-ában észlelhető valamilyen eltérés.

Ezzel szemben az *uroflow vizsgálat*, főleg ha a beteg panaszai döntően vizeléssel kapcsolatosak, úgy kiegészítő vizsgálatként ajánlott (BPH diff. diagnózis).

A prostatitis szindróma diagnosztikájában javasolt vizsgálatok:

- Anamnézis
- NIH prostatitis tüneti kérdőív kitöltése és értékelése
- Fizikális vizsgálat
- Massage előtti és utáni vizeletüledék, ill. masszátum mikroszkópos és bakteriológiai vizsgálata
- Vizelési napló, uroflow, ill. reziduum meghatározása
- CPPS III/b esetén, antibiotikumra nem reagáló esetben urodinamiás vizsgálat

6.3.4.1. Akut bakteriális prostatitis

A négy típus közül ennek a diagnózisa a legegyszerűbb, hiszen a vizelési panaszok mellett akut gyulladás tünetei is megfigyelhetők (láz, hidegrázás, fvs \uparrow , fájdalmas, tészta tapintatú prosztata). Napjainkban a kórokozók döntő többsége Gram-negatív enterális patogén (75%), ezek közül is a leggyakoribb az *E. coli*, de az esetek 25%-ában más Gram-pozitív baktériumokkal is számolnunk kell.

6.3.4.2. Krónikus bakteriális prostatitis

Tünetei árnyaltabbak, mint akut esetben. A betegek 61%-nál alhasi fájdalom, 16%-nál dysuria, 12%-ban áttetsző húgycsőváladékozás, 9%-ban visszatérő húgyúti infekció és 1%-ban szexuális probléma figyelhető meg. A massage utáni vizeletben a fvs-ek száma >10 és a kórokozók döntő többsége (95%) Gram-negatív (85% *E. coli*, 15% *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*).

Differenciáldiagnosztikai szempontból az alábbi kórképeket kell figyelembe vennünk: BPH, „Sexually transmitted disease”(STD), urethritis, cystitis, hólyag és prosztatacarcinoma, anus és rectum betegségei.

6.3.4.3. Gyulladásos eredetű idült kismencedei fájdalom szindróma

A klinikai tünetek és a vizelet mikroszkópos vizsgálatának eredménye a krónikus bakteriális prostatitishez hasonló, viszont a massage utáni vizeletből hagyományos módon kórokozó nem tenyésztethető ki annak ellenére, hogy a gyulladás klinikai és immunológiai jelei is jelen vannak. Régebben ebben a kórképben hangsúlyozott *Chlamydia trachomatis*, ill. *Ureaplasma urealyticum* mellett ma egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak más kórokozóknak is (Gram-negatív baktériumok, coagulase-negatív staphylococcusok, ill. anaerob baktériumok), az intraprostaticus refluxnak,

az így megemelkedett prosztata-urea- és kreatinintartalomnak ill. a prosztatakövek felszínén kialakult biofilmeknek.

Differenciáldiagnosztikai szempontból a legnagyobb problémát az STD-k és a vesiculitisek jelentik.

6.3.4.4. Nem gyulladásos eredetű kismencedei fájdalom szindróma

A klinikai képre ugyanaz jellemző, mint a bakteriális, ill. a nem bakteriális prostatitisre, de gyulladásnak jele nincs, így sem leukocyturia, sem bacteriuria nem figyelhető meg.

6.3.5. Kezelés

Antibiotikum-kezelés akut és krónikus bakteriális prostatitis, ill. empirikusan a gyulladásos eredetű kismencedei fájdalom szindróma esetén szükséges. Kiemelendő, hogy az antibiotikumnak a terápiás szintet mind a stromában, mind az interstitiumban, mind a szekrétumban is el kell érnie.

6.3.5.1. Akut bakteriális prostatitis

Első lépcsőben a gyulladásos tünetek megszűnéséig parenetrális nagy dózisú aminoglikozidok, szélesített spektrumú penicillinszármazékok, ill. 3. generációs cefalosporinok jönnek szóba. Fenntartó kezelésként, ill. középsúlyos eseteknél alternatív választandó antibiotikumok a fluorokinolonok (2×200 mg ofloxacin, 2×500 mg ciprofloxacin, 1×500 mg levofloxacin).

E készítmények per os jó tolerálhatósága és kevés mellékhatása is fontos, mivel a kezelést az akut tünetek megszűnése után még legalább **4 hétig** kell folytatni. A túl korai befejezés megteremtheti a krónikus bakteriális prostatitis kialakulásának veszélyét. Gyulladáscsökkentők, láz- és fájdalomcsillapítók a beteg panaszait enyhítik. Két héttel a kezelés befejezése után kontroll-vizelettenyésztés indokolt. Masszázs a beolvadás veszélye miatt tilos! Vizeletelakadás esetén katéterezés ellenjavallt, percutan epicystostomia végzendő. Erős dysuria és közepes fokú residuum esetén az antibiotikum-kezelés α -blokkolókkal történő kiegészítése előnyös lehet. Az akut gyulladásos folyamat beolvadása esetén **prostatatályog** alakulhat ki. A tályog kiürítése és darinage szükséges antibiotikus védelem (ua., mint az ABP-nél) mellett. Perifériás, tok közeli elhelyezkedésnél történhet perineálisan, rektális UH-vezérlés mellett (perineális pigtail-behelyezés), míg centrális húgycső közeli esetekben transurethralisan („unroofing”). A tályog spontán is megnyílhat a húgycső felé, vagy ellenkező esetben gáti sipoly kialakulásával járhat. Az antibiotikum-kezelés időtartama ebben az esetben is **4 hét**.

6.3.5.2. Krónikus bakteriális prostatitis

A választható antibiotikumok közül a fluorokinolonok (2×200 mg ofloxacin, 2×500 mg ciprofloxacin, 1×5000 mg levofloxacin) a legelterjedtebbek. A kezelést a betegek szubjektív és objektív javulásától függően **4–6 hétig** kell folytatni, mivel a prosztatakövek felszínén képződött ún. „biofilmben” megtelepedett, vagy kolóniákba tömörült baktériumok pusztulása csak a tartós kezeléstől várható. Az antibiotikumok bejutását az elmondottakon kívül megnehezítik az intersticiális gyulladás, ill. fibrózis következtében lezárt acinusok (30%-ban), mikroabcessusok (diabetesesek 60%-ában). Újabb vizsgálatok a szulfonamidokat kiindulásképpen nem javasolják,

mivel a gyulladt prosztatata alkalikus környezetében szöveti szintjük nem kielégítő, így hatásuk sem megfelelő, csak 30–40%-os a sikerarány. Mindezekon kívül nem hatnak a *Pseudomonas* spp.-re, a legtöbb *Enterococcus* spp. ill. Enterobacteriaceae-re sem. Fenntartó kezelésként (első két hét után), amennyiben a kórokozó érzékeny rá, úgy alkalmazhatók. A szulfonamidok mellett a makrolidok adása is csak speciális esetekben ajánlott (*Chlamydia*, *Mycoplasma*), ellentétben az alacsony szöveti szintet biztosító aminoglikozidokkal, ill. β -laktam típusú antibiotikumokkal. A relapsusok leggyakoribb oka a kezelés idő előtti befejezése. Míg régebben a prosztatamasszázs az antibiotikumok mellett mint a terápia egyik alappillére szerepelt, jelenleg végzése hetente, csak retenciós váladék esetén javasolt. Igazolt prosztatakövek esetén, amennyiben a tartós kezelés eredménytelen, úgy végső megoldásként „ultimum refugium” a transurethralis prostatectomia (TURP) is szóba jöhet, vállalva az inkomplett műtét veszélye mellett, hogy a sphincter közeli kövek eltávolításakor a záróizom sérülhet (inkontinencia).

6.3.5.3. Gyulladásos eredetű idült kismedencei fájdalom szindróma

Jelenleg **2 hetes** induló antibiotikus kezelés javasolt (elsősorban fluorokinolonok), mely a beteg kontrollvizsgálatát követően, amennyiben a tünetei javulnának, még 2–4 hétig folytatandó. Nem reagáló esetben a további antibiotikus terápiának nincs értelme. Az antibiotikum-kezelés mellett csökkentebb vizeletáramlás esetén ($<18\text{ml/s}$) jelentős helyet kaptak az α -blokkolók és a rozspollenkivonatok, melyek a hátsó húgycső spasztikus nyomásának, ezáltal az intraprostaticus reflux csökkentése következtében megnyújtják a tünetmentes időszakot, ill. csökkentik a recidívaszámot. A rozspollenkivonatok a spasztikus diszfunkció csökkentésén kívül a prosztaglandin, ill. leukotrién (gyulladásos mediátorok) bioszintézisgátlásán keresztül congestiót csökkentő és antiflogisztikus hatással is rendelkeznek. Mind az α -blokkolók, mind a rozspollenkivonatok adása elhúzódóan kb. **6–8 hónapon** keresztül tanácsos. Sikertelen fluorkinolon-kezelés esetén meg lehet próbálkozni béta-laktamáz-gátlóval szélesített aminopenicillinek adásával (anaerob kórokozók).

Kiegészítő kezelésként a fájdalom- és diszkomfortérzés csillapításra a nem szteroid gyulladáscsökkentők (ibuprofen 600 mg/nap, diclofenacum calcium 100 mg/nap, piroxicam 20 mg/nap), a prosztatata-acinusokban jelen levő urea- és xantinszint csökkentésére a xantin oxidázbénítók (allopurinol 600 mg/nap bevezető, majd 300 mg/nap fenntartó) jöhetnek szóba. Massage (csak retenciós váladék esetén igazolt a hatásossága), a zink és egyéb multivitaminok is segíthetik a panaszok megszűnését. Irritatív vizeleti panaszok esetén parasymphaticoliticumokra is (oxybutinin 15 mg/nap) szükség lehet. Thermoterápia (mikrohullám-energia, baktericid hatású) csak antibiotikumra nem reagáló esetben, ill. 1 éve fennálló panaszok esetén külön mérlegelést követően jön szóba. Igazolt hólyagnyaki szűkület esetén transurethralis prosztatata incisio (TUIP) mérlegelendő.

6.3.5.4. Nem gyulladásos eredetű kismedencei fájdalom szindróma

A kórkép háttérében a hólyagnyaki, ill. a medencefenék izmainak fokozott tónusa áll, így kezelésüknél is az α -blokkolók, rozspollenkivonatok (6–8 hónap), ill. harántcsíkolt izomellazítók (carisoprolol chlorzoxazonum) jutottak vezető szerephez. Újabban ebben a kórképben is javasolják a kéthetes indító antibiotikum-kezelést, mivel a randomizált vizsgálatok szerint a betegek a CPPS III/a-hoz hasonló arányban válaszolnak erre a terápiára (40–70%)

6.3.5.5. Aszimptomatikus prostatitis

Tünetmentessége miatt leggyakrabban műtéti anyag szövettani feldolgozásakor, emelkedett PSA-érték miatt végzett biopszia során kerül felismerésre. Fertilitási problémák miatt vizsgált betegek között egyre nagyobb számban fedeznek fel tünetmentes prostatitist. Kezelést követően (hasonló, mint a CBP, fluorokinolonok) a spermiumok motilitásának javulása csak 3 hónap elteltével várható.

Prostatitis kezelésénél alkalmazott antibiotikumok előnyei, hátrányai

Antibiotikum	Előny	Hátrány	Ajánlás
Fluorokinolonok	<ul style="list-style-type: none">• Jó farmakokinetika• Jó szöveti szint a prosztatában• Megfelelő mikrobiológiai aktivitás típusos és atípusos kórokozóknál• Azonos farmakokinetikai tulajdonságok orális és parenterális adagolás esetén• Biztonságosan alkalmazhatók, kevés a mellékhatás	<ul style="list-style-type: none">• Gyógyszer-kölcsönhatás• Fototoxicitás• Központi idegrendszeri, gasztrointesztinális mellékhatások	Ajánlott
Trimethoprim + sulfamethoxazol	<ul style="list-style-type: none">• Megfelelő szöveti szint (pH rendezés után)• Olcsó• Nincs szükség monitorozásra• Legtöbb kórokozóra hatékony	<ul style="list-style-type: none">• Nem hat a <i>Pseudomonas</i> spp.-re, ill. <i>Enterococcus</i> spp. és <i>Enterobacteraceae</i> egyes törzseire	Megfelelő körülmények esetén ajánlott (fenntartó kezelés)
Makrolidek	<ul style="list-style-type: none">• Elfogadható aktivitás a Gram-pozitív kórokozóknál,• Hatékony a <i>Chlamydia</i> ellen• Jó szöveti szint a prosztatában• Nem toxikus	<ul style="list-style-type: none">• Kevés vizsgálati eredmény ebben a kórképben• Nem megfelelő aktivitás a Gram-negatív kórokozók esetén	Speciális esetben

Irodalom

1. Robert, J. A.: Management of pyelonephritis and upper UTI. Urol. Clin. of N. America 1999; 26: 753–63.
2. Kumazawa, J., Matsumoto, T.: Complicated UTI in: UTI: Infectology, Vol.1. Bergan T(ed). Basel: Karger, 1997; 19–26.
3. Naber, K. G.: Experience of the new guidelines on evaluation of new-anti-infective drugs for the treatment of UTI. Int. J. Antimicrob. Agents 1999; 11:189–196

4. *Nicolle, L. E.*: A practical guide to the management of complicated UTI. *Drugs* 1997. 53: 583–92.
5. *Dumanski, A. J., Hedelin, H.*: Unique ability of the *Proteus mirabilis* capsule to enhance mineral growth in infectious urinary calculi. *Infect. Immun.* 1994; 62: 2998
6. *Reid, G.*: Biofilms in infectious disease and on medical devices. *Int. J. Antimicrobial Agents* 1999; 11: 223–26.
7. *Yosikawa, T. T., Nicolle, L. E., Norman, D. C.*: Management of complicated UTI in older patients. *JAGS* 1996; 44: 1235–41.
8. *Schaeffer, A. J.*: Prostatitis: US perspective. *INT. J. Antimicrobial Agents* 1999; 11: 205–11.
9. *Krieger, J. N.*: Recurrent lower UTI in men. *J. New Remed Clin.* 1998; 47: 1786–97.
10. *Krieger, J. N.*: Chronic pelvic pains represent the most prominent urological symptoms of „chronic prostatitis” *Urology.* 1996; 48: 715–22.
11. *Nickel, J. C.*: Effective office management of chronic prostatitis. *Urol. Clinic of North America* 1998; 25: 677–84.
12. *Naber, K. G., Weidner, W.*: Prostatitis, epididymitis and orchitis. *Infectious Diseases.* Armstrong, D., Cohen, J. (eds) London: Mosby 1999.
13. *Naber, K. G.*: Role of quinolones in treatment of chronic bacterial prostatitis. *Quinolone Antimicrobial Agents*, 2nd edition. Washington: American Society for Microbiology, 1993; 285–87.
14. *Barbalias, G. A., Nikiforidis, G., Liatsikos, E. N.*: Alpha blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J. Urol.* 1998; 159: 883–87.
15. CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMVVR.* 2002; 51: No. RR-6

7. HÚGYÚTI FERTŐZÉSEK CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORBAN

A csecsemő- és gyermekkorú húgyúti fertőzések (HI) tünettana, kivizsgálásának és kezelésének elvei nagy vonalakban egyezők ugyan a felnőttek számára kidolgozottakkal, ám életkori sajátságokból adódó lényeges különbségek vannak, melyek ismerete nélkül nem kezelhetők sikeresen. A korai, korrekt klinikai és mikrobiológiai diagnózistól, a kórokozó minél gyorsabb és sikerebb eradikációjától függ ugyanis a későbbi életkorban kialakuló szövődmények jó része.

A HI minden életkorban, így a csecsemő- és kisgyermekkorban is a gyakori bakteriális fertőzések közé tartozik. Az első hónapokban a fiúk infekciói gyakoribbak a húgyutak fejlődési hibái miatt. A csecsemőkor végére (<1 év) a lányok 6,5, a fiúk 3,3%-ban lehet számítani HI kialakulására, későbbiekben is a lányok infekciói a gyakoribbak, a fiúkhoz viszonyítva akár 2–4-szer gyakoribb, iskoláskorú lányokban mintegy 5%. Egyes amerikai adatok szerint a két éven aluliaknak leggyakoribb a bakteriális infekciója. A hospitalizációt igénylő lázas állapotok 5–10%-áért is HI felelős, továbbá a nosocomiális fertőzések tizede is HI. A fertőződés útja elsősorban ascendáló, kivéve az élet első 8–12 hetét, amikor az első helyre a hematogén terjedést sorolják.

A nosocomiális HI-k a hosszan kórházban ápolt, illetve az eszközös beavatkozásokon áteső gyermekek infekcióinak speciális csoportját képezik.

Az infekciók csoportosításában a felnőtt HI-khoz hasonlóan az anatómiai lokalizációra szorítkozó felosztást a gyermekkorú HI-kban is felváltotta, ill. tovább finomította a kockázatra, a várható kimenetelre irányuló gondolkodás, így komplikált és nem-komplikált alsó és felső HI-kat különböztethetünk meg.

7.1. Etiológia

A gyermekkorban is a leggyakoribb kórokozók a Gram-negatív bélbaktériumok, első helyen (mintegy 90%-ban) az *E. coli*. Az *E. coli* feltűnő dominanciája egyrészt a bélflóra közelségéből ered, másrészt abból, hogy egyes uropatogén *E. coli* (UPEC) törzsek ún. P fimbriák expressziójára képesek, melyek segítségével különösen jól kapcsolódnak az uroepiteliális sejtek belső felszínéhez. Előfordulhatnak Gram-pozitív kórokozók (*Enterococcus* és *Staphylococcus* spp.) is, mintegy 5–7%-ban, míg a nosocomialis HI-kban egyéb húgyúti kórokozók (*Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* A ill. B. spp.) is várhatóak, különösen intenzív ellátást igénylő kora- és újszülöttekben. A felnőttekéhez hasonlóan gyermekkorban egyre gyakrabban jelenik meg a tenyésztés eredményeként *Staphylococcus saprophyticus*, ám e kórokozó klinikai jelentősége még nem kellően tisztázott.

7.2. Patogenezis

A fejlődési hibák egész sora hajlamosít HI-ra. Ide sorolhatók a különböző húgyúti billentyű-rendellenességek (hátsó húgycsőbillentyű), szűkületek, bármilyen eredetű obstrukciók, a nagyajkak összenövése, ill. a phimosis egyes esetei és indirekt módon a krónikus obstipáció. A fertőzés útja vagy a vizeletből ascendáló úton – ez a leggyakoribb –, vagy a perivesicalis és az ureter környéki nyirokutakon, vagy bacteriaemia kapcsán, hematogén szórás szervi manifesztációjaként érheti el a veseparenchymát. Utóbbi patomechanizmus újszülöttekben a leggyakoribb.

A vizeletürítés zavarai (a hólyagfal és a sphincterek beidegzési zavarai), a hólyag részleges kiürítése, a vesicoureteralis reflux (VUR) is vezethet a vizelet pangásához. Psychés tényezők, a vizelet akaratlagos visszatartása, különböző szorongásos állapotok, veréstől, szexuális zaklatástól való félelem is okozhat vizelési zavarokat, melyek tartós fennállása vezethet infekcióhoz is.

Mai tudásunk szerint jelentős szerep jut a veseparenchymában kialakuló hegeknek a későbbi életkorokban kialakuló krónikus veseelégtelenség kialakulásában. A hegek kialakulása a veseparenchymát még igen fiatal korban, a vese fejlődésének idején érő, és nem elég hatékonyan kezelt bakteriális infekcióknak lehet az egyik logikus következménye, ezért tulajdonítanak az újszülött- és csecsemőkorban az egyéb eltéréssel nem járó bakteriuriának is nagyobb jelentőséget, mint később. Hasonlóan nagy jelentősége van a VUR-nak, különösen akkor, ha az intrarenális refluxsal is jár, és infekció is fellép. A gyermekkorban később kialakuló HI-knak azonban már a korábban kialakult hegekre alig van hatása, és újabb hegesedés létrejötte is ritka. Újabb megfigyelések szerint a veseparenchyma hegeinek egy része még a születés előtt, in utero alakul ki, nem pontosan tisztázott mechanizmussal.

Adott infekció enyhe vagy súlyos lefolyását HI esetében is alapvetően két tényező befolyásolja: az egyik a kórokozó tulajdonságai, a másik a beteg aktuális állapota, amit összefoglalóan „host faktoroknak” nevezünk.

7.3. Klinikum

Általánosan leszögezhető, hogy minél fiatalabb a beteg, annál kevésbé járnak a HI-k jellegzetes tünetekkel. Ezért az egyéb, nyilvánvaló tünetekkel nem járó lázas állapot értékelésénél HI lehetőségére mindig gondolni kell!

Újszülöttek (0–6 hetes): sápadt-szürkés bőrszín, esetleg icterus, étvágytalanság, etetési nehézség, hányás, haspuffadás, súlygyarapodás zavara, irritabilitás, láz, hepatosplenomegalia, bűzös vizelet, asymptomatikus bacteriuria, szeptikus shock. (Az icterus részben a szepszis szindróma részeként a máj érintettségéből, részben verotoxin-termelő *E. coli* hemolízist okozó hatása miatt mind az indirekt, mind a direkt szérumbilirubinszint emelkedéséből adódik.)

Fiatal csecsemők (<6 hó): feltűnően sápadt-szürkés bőrszín, esetleg icterus, hányás, hasmenés, haspuffadás, étvágytalanság és súlyállás. A monosymptomás láz hátterében 5–10%-ban HI áll. A vizelet zavarát jelezheti a vizeletürítés sugarának változása, és a vizelet kísérelő fájdalmas sírás.

Kisdedek (<6 éves): láz, dysuriás panaszok (gyakori, fájdalmas vizelet), hasi, deréktáji fájdalom, toxikus („vesés”) küllem, incontinentia.

Iskolások, kamaszkorúak: pontosabban képesek leírni a panaszukat, így nagyobb valószínűséggel lehet ezek alapján az alsó húgyutak fertőzéseit a felső húgyutakat is érintőktől elkülöníteni.

Fontos eldönteni, súlyos, ill. komplikált húgyúti fertőzés szóba jöhet-e, mivel a kivizsgálás menete és sürgőssége nagymértékben ennek függvénye. A hospitalizáció csecsemőkorban (féléves kor alatt mindenképpen!) ajánlott, mivel szepszis szindróma kialakulásának ebben az életkorban van a legnagyobb kockázata. A HI súlyosságának megítélésben a beteg életkorán kívül az általános állapot súlyossága a döntő. Súlyos húgyúti fertőzésre a magas láz ($\geq 39^\circ\text{C}$), a csillapíthatatlan hányás, a következményes dehydratio, esetleg a tudatzavar hívhatja fel a figyelmet csecsemőkorban, akár vizeletési panaszok nélkül is.

A felnőttekben előforduló és a HI-hoz hasonlóan vizeletési panaszokkal járó epididimo-orchitis gyermekkorban extrém ritkaság. Az akut heretáji fájdalom heretorzió jele lehet a pubertást megelőző korban.

7.4. Diagnózis

A kórelőzmény felvételekor a csecsemőkorúakban szükségképpen heteroanamnézisre támaszkodhatunk csak, a fizikális vizsgálattal észlelhető eltérések pedig jellegtelenek lehetnek, vagy éppen hiányozhatnak. A veleszületett fejlődési hibákból eredő komplikációk a már születéskor nyilvánvaló anomáliáknál (hypospadiasis, nyitott hólyag stb.) inkább elkerülhetők, ill. kezelhetők, míg a hibák nagyobb része csak a már kialakult HI miatt végzett kivizsgálással tisztázható és tisztázandó.

Fizikális vizsgálat. A feltűnően sápadt-szürke („vesés”) bőrszín már az első vizsgálatkor feltűnhet. A külső genitáliák gondos megtekintése a nagyajkak adhézióját, az extrém phimosiszt, az esetleges külsérelmi nyomokat felfedheti. A láz gyakori tünet, de hiánya nem zárja ki HI lehetőségét. A vizeletsugár megfigyelése a vizsgálat fontos része.

A vizeletvizsgálat. A húgyúti infekció diagnosztikájának alapja. Döntő, hogy a mintavétel az antimikrobás kezelés megkezdése előtt történjen.

Nincs egyetértés abban, hogy mi a legcélszerűbb vizeletminta-vételi eljárás. Nem kizárólag a mintavétel módján múlik, hogy sikerül-e megbízható vizsgálati eredményhez jutni, legalább ugyanannyira fontos az is, hogy mennyi idővel a vizeletminta vétele után kerül sor annak vizsgálatára, illetve milyen módon tárolják és milyen körülmények között szállítják a vizeletmintát a laboratóriumba. Ideális esetben a vizeletmintát jégen tárolva szállítják a vizsgálóhelyre, ahol azonnal feldol-

gozzák, ill. annál megbízhatóbb eredményre lehet számítani, minél hamarabb sor kerülhet erre. A mintavételt követő 24 órán túl a laboratóriumba érkező minta mikrobiológiai szempontból nem értékelhető.

Csecsemőkorban és még nem szobatiszta kisdedeknél legelterjedtebb a gondos lemosást követően steril műanyag zacskóban felfogott vizelet vizsgálata. A már szobatiszta, kooperáló kisgyermekekben megfelelő lemosást követően az ún. középsugaras vizelet vizsgálata a rutinszerű. Ez az eljárás noninvazív, és szenzitivitása mikrobiológiai szempontból 100%. Lehetnek álpozitív eredmények is (12–83%), attól függően, hogy mennyire sikerült jól a lemosás, és mennyi idő telt el a mintavétel és a minta feldolgozása között (maximum 24 óra telhet el). Jelenleg az ilyen módon vett vizeletmintából a steril eredmény elfogadható és megbízható (a pozitív pedig 10^4 – 10^5 /ml), általában legtöbbször a 10^5 /ml csíraszámot tekintik szignifikánsnak.

A suprapubicus hólyagpunctióval (SPA) vett minta vizsgálata adja kétségtelenül a legmegbízhatóbb eredményeket, ám invazivitása miatt nem általánosan elterjedt. Ily módon vett vizeletben már a 10^2 /ml csíraszám is szignifikánsnak tekinthető. A katéterrel vett minta egyre inkább kiszorul a gyakorlatból a retrograd fertőződés és a potenciális sérülések kockázata miatt.

Tesztvizsgálatok:

Vizelet általános vizsgálatára vannak forgalomban tájékoztató jellegű gyorstesztetek (vizelet-deep-stick leukocytá-észteráz, nitrit).

A vizelet üledékének mikroszkópos vizsgálata:

Pyuria – ≥ 10 – 15 fehérvérsejt látóterenként a centrifugált üledékben 40-szeres nagyítás mellett – támasztja alá a húgyúti fertőzés diagnózisát, ám pyuria hiánya nem zárja ki azt, mivel pl. akut pyelonephritis esetén is az esetek ötödében nincs a kezdetben pyuria. Haematuria – ≥ 3 – 5 vörösvértest látóterenként a centrifugált üledékben 400-szoros nagyításnál – pyuria mellett veseparenchyma érintettséget jelezhet.

Vérből végzett vizsgálatok:

Más infekciókhoz hasonlóan HI-ban is fontos szerep jut a heveny fertőzés megállapításában és a kezelés sikerességének megítélésében az ún. akutfázis-reakcióknak. A leukocytosis, a gyorsult vörösvértest-süllyedés, az emelkedett CRP megerősíti az akut pyelonephritis diagnózisát. A procalcitonin (PCT) értékének kvantitatív meghatározása pontosan követi a veseparenchyma érintettségének mértékét, egyes újabb adatok szerint a scintigraphiával (DMSA) egyenértékűen érzékeny és specifikus kiegészítő a terápia eredményességének követésében.

Rutin-vizsgálat a teljes vérkép mellett az ionok, a szérum-CN és a kreatinin mérése, proteinuria esetén a szérum-összefehérje és a frakciók meghatározása.

Ismeretlen okból lázas gyermeknél, bacteriaemia, illetve SIRS gyanújánál minden esetben szükséges haemocultura végzése.

Képalkotó vizsgálatok:

A radiológiai vizsgálatok jelentősége nem annyira a húgyúti infekció akut szakában, mint inkább az utókezelés és -gondozás megtervezésében van.

Kivétel: Ha a fiatal csecsemő, kisdéd húgyúti fertőzésének kezelése során a terápiás válasz nem kielégítő, azonnali hasiultrahang-vizsgálat végzése indokolt az első 24–48 órában. A kezelés sikerességének megítélésében az általános állapot és az

akutfázis-reakciók alakulása segít. A hasiultrahang-vizsgálat, amellet hogy noninvazív, könnyen kivitelezhető eljárás, alkalmas nagymértékű obstrukció, abscessus (esetleg tumor) kimutatására.

Az UH-vizsgálat nem alkalmas VUR kizárására, és az egyéb technikáknál kevésbé szenzitív a vesehegesedés kimutatására.

A leggyakoribb, recidiváló húgyúti infekcióra, vesekárosodásra hajlamosító rendellenesség a VUR. Minden ötéves kor alatti gyermek élete első húgyúti infekciójánál a gondozás első lépése a húgyúti anomália kimutatása, illetve kizárása, a vese funkcionális károsodásának felmérése. Javasolt radiológiai vizsgálatok: iv. urográfia, a mictios cystourethrographia, a vesekéreg scintigraphiás vizsgálata (technetium 99 m Tc – dimercaptosuccinilsav-DMSA, vagy 99 m Tc – glucoheptonat).

7.5. Kezelés

A kezelést meghatározza a gyermek életkora, általános állapota, anamnézise (azaz a megelőző húgyúti infekció, kimutatott fejlődési anomália).

Két hónaposnál kétéves korig a jó általános állapotú lázas gyermeknél a veseérintettség azonnali kizárása sokszor nem lehetséges, ilyen esetekben a húgyúti fertőzést akut pyelonephritisként kell értékelni és kezelni. Hospitalizáció szükséges, ha a klinikai kép és a laboratóriumi vizsgálatok alapján bacteriaemia felmerül, ha a gyermek toxicus küllemű, ha orális gyógyszerbevitel nem megfelelő, vagy a beteg exsiccalt.

A lázas, két hónaposnál fiatalabbak általános állapottól függetlenül hospitalizálандók szepszis szindróma kockázata miatt.

A 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők kivizsgálását és kezelését minden esetben kórházban kell elkezdni, és a hazaadásról a javulás és az otthon biztosítható ellátás függvényében lehet dönteni.

Kisded, illetve nagyobb gyermek, ha általános állapota kielégítő, de ismételten hányt, vagy a compliance feltehetően nem megfelelő, a kezdeti parenteralis kezelésre hospitalizálандó, majd megfelelő terápia és 24–48 óra láztalanság után orális gyógyszerkezelés mellett hazaengedhető.

A kezelést – ritka kivételtől eltekintve – minden esetben haladéktalanul, a mikrobiológiai mintavétel után el kell kezdeni. Kivétel: ismeretlen okból lázas, jó általános állapotú csecsemő, gyermeknél akiknél az általános vizeletvizsgálat negatív. Ilyenkor ismételt mikrobiológiai mintavétel szükséges – abban a tudatban, hogy a negatív általános vizeletvizsgálat nem zárja ki a húgyúti infekciót!

Antimikrobás kezelés mellett megfelelő folyadékbevitelről kell gondoskodni, szükség esetén parenteralisan. A megfelelő kezelésnek legkésőbb 48 óra múlva kedvező terápiás válasz a következménye. Ha a választott antimikrobás szerre a mikrobiológiai vizsgálat alapján az uropatogén kórokozó érzékeny, egyértelmű klinikai javulás esetén az ismételt vizelettenyésztés nem feltétlenül szükséges, ám a negatív eredmény egyben a kezelés sikerességét is bizonyítja. Ellenkező esetben az antibiotikum-választást újra kell értékelni a rezisztenciaeredmények alapján, illetve a vizelettenyésztést ismételni kell suprapubicus punctióval vagy – kivételesen – katéteres mintavétellel.

A parenteralis kezelés megfelelő terápiás válasz esetén 48 óra múlva orálisan folytatható.

A teljes kezelés időtartama veseérintettség esetén 14 nap, cystitis esetén 7 nap. Fiatal csecsemő, kisded első húgyúti fertőzése esetén, az akut szak lezajlása után a

kivizsgálást folytatni kell hajlamosító anatómiai ok kimutatása, vesekárosodás felmérése irányában. A nephrologiai gondozás kezdéséig – a rendelkezésre álló mikrobiológiai eredmény alapján – a kezelést terápiás dózisban folytatni kell!

Húgyúti fertőzésre hajlamosító fejlődési rendellenesség esetén a kialakult károsodás mértéke, a defektus várható gyógyhajlama, ill. a korrekciós műtét időpontja befolyásolják a profilaxist, melyet ebben az időszakban az addig alkalmazott antimikrobás szer terápiás dózisének felével, harmadával folytathatunk, majd alkalmazhatók ún. dezinficiáló szerek is.

A választható antimikrobás szerek: Olyan szert kell választani, mely bacteriaemia esetén is hatékony, megfelelő szérumszint érhető el, magas veseszöveti és vizeletkoncentráció mellett, továbbá olyat, mely a rendelkezésre állók közül a legkevésbé rendelkezik toxikus, nephrotoxikus mellékhatással. Világszerte és Magyarországon is emelkedik az *E. coli* ampicillin- és sulfonamid-rezisztencia, első választandó szerként tehát ezek a szerek ma már nem alkalmazhatók.

Parenteralis kezelés

Ceftriaxon	50–100 mg/ttkg/nap
Cefotaxim	50–100 mg/ttkg/nap / 3-4 részletben
Cefuroxim	50–100 mg/ttkg/nap / 3-4 részletben
Amoxicillin/klavulánsav	90-120 mg/ttkg/nap / 3-4 részletben
Ampicillin	100 mg/ttkg/nap/ 4 részletben

Oralis kezelés

Ceftibuten	9 mg/ttkg/nap
Cefixime	8–12 mg/ttkg/nap/ 2 részletben
Cefuroxim	20 mg/ttkg/nap/ 2 részletben (2×125 mg)
Amoxicillin /klavulánsav	25 mg/ttkg/nap/ 3 részletben
Trimetoprim/Sulfamethoxasole	Trimetoprim: 6 mg/ttkg/nap, Sulfamethoxasole: 30 mg/ttkg/nap/ 2 részletben, (1 ml/ttkg/nap/ 2 részletben)

Hosszútávú profilaxis

TMP / SMX	2 mg TMP/10 mg SMX/ttkg/nap
Nitrofurantoin	1-2 mg/ttkg/nap

7.6. Aszimptomatikus bakteriuria csecsemőkorban

Csecsemők nem szelektált csoportját vizsgálva megállapítható, hogy ABU fiúk esetében hat hónapos korig, lányokcsecsemőknél egyéves korig fordul elő gyakrabban. ABU talaján kialakult, veseérintettséggel járó HI esélye minimális, illetve nem gyakoribb, mint bakteriuria nélkül. ABU spontán, illetve egyéb okból adott antimikrobás szer hatására megszűnik, recidíva lehetősége mintegy 20%. Radiológiai vizsgálattal elenyésző esetben található anatómiai defektus, és ABU során heggesedés a veseállományban nem fordult elő. Ezzel szemben a nem bakteriurias csecsemők első húgyúti fertőzése esetén már az akut szakban előfordulhat veseállomány-károsodás. (Ezek hátterében ma felvetik az „in utero” hegképződés lehetőségét is, melyből egyesek dysplasiás veseszövet kialakulását tartják valószínűnek.)

ABU iskoláskorban: Felmérések során a lányok 1,2%-ánál, fiúk 0,03%-ánál észleltek szignifikáns bakteriuriát. Antimikrobás kezelésnek a recidívák számára hatása nem volt, nem találtak összefüggést a veseparenchyma-károsodás és bakteriuria között sem. A szignifikáns bacetriuria során kialakult stabil flóra visszaszorítja a virulens uropatogén kórokozókat, mint biológiai profilaxis működik. Jelenleg a *nem-kezelés elve* érvényes, a szövődmények és vesekárosodás kialakulása a húgyúti fertőzés megelőző diagnózisán és időben elkezdett kezelésén múlik.

Irodalom

1. Jacobson, S. H., Eklof, O., Eriksson, C. G., Tidgren, B., Winberg, J.: Development of uraemia and hypertension after pyelonephritis in childhood. A 27-year follow up. B. M. J. 1989; 299: 703–706. (American Academy of Pediatrics [Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection]: Practise parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. Pediatrics. Vol.103, No. 4 1999).
2. Jodal, U.: The natural history of bacteriuria in childhood. Infect Dis. Clin. North. Am. 1987; 1: 713–29.
3. Langley, J. M., Hanakowski, M., Leblanc, J. C.: Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. Am. J. Infect. Control. 2001; 2: 94–108.
4. Sclager, T. A.: Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. Paediatr. Drugs 2001; 3: 219–27.
5. Saphiro, E. D.: Infections of the urinary tract. Pediatr. Infect Dis. J. 1991; 11: 165–68.
6. Letten, B.: Harnwegsinfektionen in Kindesalter. Altes und Neues Klin. Padiatr. 1993; 205: 325–31.
7. Fusell, E. N., Roberts, J. A.: Adherence of bacteria to human foreskins J. Urol. 1988; 140: 997–1001.
8. Abrahamsson, K., Hansson, S., Jodal, U., Lincoln, K.: Staphylococcus saprophyticus UTI in children. Eur. J. Pediatr. 1993; 152: 69–71.
9. Watson, A. R.: UTI in early childhood. J. Antimicrob. Chemother. 1994; 34: 53–60.
10. Benador, N., Siegrist, C. A., Gendrel, D. et al.: Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. Pediatrics 1998; 102: 1422–25.
11. Sverker Hansson, MD, PhD, Jeanette Martinell, MD: The natural history of bacteriuria in childhood. Infectious Disease Clinics of North America. Vol. 11, No.3 1997.

8. AZ UROLÓGIAI BEAVATKOZÁSOK PERIOPERATÍV - ANTIBIOTIKUM PROFILAXISA

8.1. Bevezetés

Az urológiai beavatkozások döntő többsége tiszta-kontaminált, kontaminált, ill. fertőzött beavatkozások csoportjába tartozik. Antibiotikum-profilaxis szempontjából külön területet képez a diagnosztikai eljárásokkal, a visszatérő húgyúti infekciókkal, a VUR következtében kialakuló pyelonephritisekkel kapcsolatos infekciók megelőzése. A *sebinfekciók* (felületes és mély) elkerülése vagy csökkentése mellett az urológiai *perioperatív profilaxis szerepe a húgyúti infekciók* (szimptomás HI-komplikált HI, aszimptomás HI, szepszis) ill. *egyéb infekciók* (pl. endocarditis) megelőzése is.

8.2. Szisztémás antibiotikum-profilaxis (SZAP) indikációja

A (SZAP) leggyakoribb indikációs körét a tiszta-kontaminált, ill. a kontaminált műtétek jelentik. A posztoperatív infekció veszélye függ a beteg általános állapotától, a környezeti tényezőktől, ill. a beavatkozás típusától. Bizonyos körülmények esetén azonban (rossz általános állapot, elhúzódó műtét stb.) az első csoportba tartozó tiszta, nem kontaminált műtétek alacsony posztoperatív infekcióveszélye (általában 1%) megnövekedhet (15,8%), így szükséges lehet az antibiotikum-profilaxis, mely ezekben az esetekben nem jelent túlkezelést, „overtreatment”-et. Mindezek miatt 1991-ben a National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) a súlypontszámok („risk index”), ill. rizikócsoportok bevezetését javasolta, az egyes csoportokon belül.

3. táblázat

Rizikófaktorok	
Beteg általános állapota	Megnövekedett bakteriális kiáramlás (környezeti és bakteriális tényezők)

A SZAP szempontjából külön kategóriát jelentenek a protézis beültetésével kapcsolatos tiszta műtétek. Bármilyen idegentest visszahagyása megkétszerezi az infekció kockázatát.

A profilaxisra szánt antibiotikum megválasztása szempontjából fontos annak az ismerete, hogy az adott típusú műtétnél milyen baktériumok (infekciót okozó, ill. a kolonizációban részt vevő) megjelenésére számíthatunk, ill. hogy a választott gyógyszer a műtéti beavatkozás idejére lehetőleg maximális koncentrációt érjen el a műtéti terület szöveteiben.

8.3. SZAP ideje

A profilaxist a beavatkozás előtt $\frac{1}{2}$ –1 órával kell a betegnek megkapnia. A felszívódástól és a felezési időtől függően beadásuk a beteg műtőbe történő hívásakor vagy az anesztézia bevezetésénél történik. Ismételt dózis csak elhúzódó (>3 óra) műtétek esetén mérlegelendő, az alkalmazott antibiotikum farmakokinetikai paramétereitől függően. Régebben profilaxisra kizárólag csak parenteralis, míg napjainkban az urológia egyes területein belül (pl. endourológia) a megfelelő farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkező per os kiszerelésű készítményeket (pl. fluorokinolonok) is használják.

8.4. SZAP az urológiai beavatkozások típusai szerint

A perioperatív antibiotikum-profilaxis tekintetében az urológiai beavatkozásokat 3 fő csoportba lehet besorolni:

1. nyílt,
2. endoscopos műtétek
3. diagnosztikus beavatkozások

Ezen belül:

Nyílt műtétek

- húgyúti műtétek bél megnyitása nélkül
 - húgyúti műtétek bél megnyitásával
 - húgyúti rendszeren kívüli műtétek
 - speciális műtétek
 - protézisek beültetése
 - rekonstruktív genitális műtétek
 - a) primer
 - b) szekunder
-

Endoszkópos műtétek

- húgycső
 - prosztata
 - hólyag
 - ureter és vese
 - perkután kőeltávolítás (PCNL)
 - ESWL
 - laparoszkópiás beavatkozások
-

Diagnosztikus beavatkozások

- prosztatabiopszia
 - transrectalis
 - perinealis
 - ureterorenoscopia
 - urethrocystoscopia
 - percutan pyeloscopia
 - laparoszkópiás diagnosztikus beavatkozások
-

Általánosságban elmondható, hogy perioperatív antibiotikum-profilaxis **bélmegnyitással nem járó nyílt urológiai sebészeti beavatkozásoknál**, amennyiben a beteg nem fokozott rizikójú, nem indokolt. Ugyanez vonatkozik a genitális rekonstruktív beavatkozásokra, kivéve ha elhúzódó vagy másodlagos. A leggyakoribb kórokozók *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., ill. a sebinfekcióért felelős *Staphylococcus* spp. Perioperatív antibiotikus profilaxis csak rizikótényezők fennállása esetén javasolt. Választandó antibiotikumok:

- aminopenicillin + béta-laktamáz-gátló (BLI)
- II. generációs cefalosporinok
- per os/parenteral II. generációs fluorokinolonok

Megelőzőleg antibiotikus kezelésben részesülteknél vagy idegen testet (állandó katéter, nephrostoma stb.) viselőknél alternatív választásként szóba jöhet:

- aminopenicillin + BLI
- III. generációs cefalosporinok

Ahol a **bélmegnyitás** (ureterosigmoideostomiák, conduit-ok, pouch-ok) **történik**, ott elsősorban *E. coli*, egyéb Enterobacteriaceae, *Enterococcus* spp., anaerob (*Bacteroides fragilis*) és *Streptococcus* spp. infekcióra kell számítanunk. Infekciót provokáló tényezőként szerepelnek a megváltozott metabolikus körülmények, a fokozódó

nyáktermelés, a behelyezett idegentestek, ill. a mindig jelen levő változó mértékű obstrukció. A bél megnyitásával járó műtétek esetén a bélelkészítés elengedhetetlen, melynek egyik része a bél mechanikus kitisztítása (ma leginkább a 6–12 órás orthograd bélátmosás), míg a másik összetevője az antibiotikum-profilaxis. Ez utóbbiak adása nélkül a posztoperatív szeptikus komplikációk a 40%-ot is elérhetik.

SZAP-ra javasolt antibiotikumok:

- Aminopenicillin/acycloaminopenicillin + BLI
- II. generációs cefalosporinok + metronidazol

A húgyúti rendszeren kívüli műtétek esetén (pl. Colposuspenziós beavatkozások stb.) antibiotikus profilaxis nem indikált, kivéve az elhúzódó vagy másodlagos genitális rekonstruktív műtéteket, ill. a különféle protéziseket.

Pénisz- és hereprotézisek beültetésénél a *Staphylococcus epidermidis*, míg az arteficiális sphincterek esetén a *Gram-negatívok* a leggyakoribb potenciális kórokozók.

Ajánlott antibiotikumok egyszeri dózisban:

- második generációs cefalosporinok,

Endoscopos műtétek

Ebben az esetben is igaz, hogy antibiotikus profilaxis csak fokozott rizikójú beteg esetén ajánlott. Az egyes beavatkozások tekintetében viszont az infekcióra hajlamosító tényezők eltérőek.

Ureteroscopiák (URS)

Szimptómás húgyúti infekció az irodalmi adatok szerint 1,3%-ban alakul ki URS után.

Az infekciót provokáló tényezők:

- kő okozta obstrukció,
- URS utáni oedema,
- fokozott intrapelvikus nyomás,
- a kő dezintegrációjakor felszabaduló baktériumok.

Antibiotikus profilaxis URS esetén fokozott rizikócsoportha tartozó beteg esetén indikált, ill. amennyiben az anamnézisben:

- prosztatamegnagyobbodás + reziduum,
- megelőző cystoscopia,
- megelőző dupla-J ureterkatéter
- nagy ureterkő,
- ureterdilatáció, ill.
- megelőző infekció szerepel.

Cystoscopia

Az irodalomban a beavatkozást követő infekciók aránya 2,8–5%. Negatív vizelet esetén is veszélyt jelenthetnek az urethra bemenetében, distalis szakaszában, ill. a vagina falában megtelepedett kórokozók, melyek leggyakrabban *Coag. neg. Staphylococcusok*, ill. *S. saprophyticus*, *diphteroidok* és *streptococcusok*.

A fertőzés elkerülésére még napjainkban is a leghatásosabb fegyver a megfelelő

antiszeptikus lemosás és a steril atraumás eszközbevezetés. Mindezek ellenére bizonyos esetekben a profilaxis szóba jöhet:

- double-J eltávolításakor fokozott rizikócsoporthoz,
- megelőző húgyúti infekció esetén (cystitis haemorrhagica),
- jelentős maradék vizelet esetén,
- idős rizikóbeteg (>ASA 2).

Perkután vesekősebészet (PCNL)

A beavatkozást bármennyire steril körülmények között végezzük, mégis számtalan infekciót elősegítő tényezővel kell számolnunk (tágítás során az erek megnyílnak, intrarenális reflux a túlnyomás miatt, a kő zúzásokor baktériumok szabadulnak ki stb.). Az irodalom a profilaxist, ill. rizikócsoporthoz esetén a *3–5 napos rövid terápiát* javasolja (lásd endoscopos műtétekhez ajánlott antibiotikumok).

Vizeletelvezetés és a profilaxis

Az endourológiai beavatkozásokat követő vagy azt megelőző idegen test(-ek) viselése esetén csak a heveny fellángolást szabad kezelni, mert egyébként szelektált, rezisztens törzsek kolonizációját eredményezhetjük. Az antibiotikum-profilaxis sem a baktériumok kötődését, sem a biofilm képződését nem befolyásolja. Tartós alacsony dózisu profilaxis ellenére is a betegek 80%-a bakteriuriás. Fokozott kockázatú „high risk” betegek esetén az idegentestek cseréjének időszakában profilaxis vagy az 1–3 napos rövid terápia elfogadott.

Transurethralis prostatectomia (TURP)

Profilaxis nélkül az irodalmi adatok szerint 20–50%-ban alakul ki posztoperatív húgyúti infekció, melyek 10–60%-ában bacteriaemia és 1–5%-ában szepszis is megfigyelhető. TURP utáni bakteriuria eredete még ma sem teljesen tisztázott. Egyesek a fertőzés kiindulópontjának magát a prosztatát tekintik (70–90%-ban pozitív a prosztatarezekátum tenyésztése \Rightarrow *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella*), míg mások a disztális urethrából eredő (eszközbevezetés), ill. a katéter mellett bevándorló infekcióról beszélnek (*Coag. neg. Staphylococcusok*, *streptococcusok*, *diphtheroidok*). A posztoperatív infekció szempontjából fokozott rizikótényezőként szerepel a kor, prosztatamérete >45 g, a műteti idő >90 min., ill. a megelőző akut vizeletretenció. Mindezeket összegezve ma az egységes álláspont, hogy *műtét előtti negatív vizelet esetén csak rizikótényezők fennállása esetén szükséges a profilaxis adása.*

Az endoszkópos beavatkozásokhoz ajánlott profilaktikus antibiotikumok:

- fluorokinolon – (200 mg ofloxacin, 500 mg ciprofloxacin, 400 mg norfloxacin),
- fosfomicin trometamol 2 dózisban
- II. generációs cefalosporinok,
- aminopenicillin + béta-lactam-inhibitor kombinációk,
- aminoglikozidok (fenti gyógyszerek allergiája esetén),
- szulfonamid + trimetoprim (amennyiben a helyi *E. coli*-rezisztencia <20%)

Műtét előtti bakteriuria esetén a műtétet megelőző 1-2 naptól kezdődően a katéter eltávolítását követő napig célzott terápia javasolt.

Laparoszkópiás beavatkozások profilaxisával kapcsolatban következtetések levonására alkalmas klinikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésünkre, de valószínűleg a nyílt műtétekhez hasonlóan kell eljárunk.

Prosztatabiopszia

Transzperineális biopsziánál a gát bőrének, míg *transzrectalis* esetben a rectum nyálkahártyájának baktériumai jelenthetnek veszélyt (*E. coli*, *Pseudomonas* spp., *E. faecalis*, *S. aureus*, clostridiumok). Az infekciót befolyásolhatja még a biopsziás tű vastagsága, ill. mechanikája (vékonyabb tűvel, ill. biopsziás pisztollyal kisebb a veszély). *Transzperineális biopsziát követően az infekció veszélye alacsony, így profilaxis nem javasolt. Transzrektális úton a rizikó lényegesen magasabb, ebben az esetben a profilaxis elengedhetetlen.* Az irodalmi adatok nagyobb része az egyszeri „single shot” antibiotikum-adást *elégésnek tartja*, míg mások az elhúzódóbb, 3–5 napos kezelést hangsúlyozzák. A biopsziát megelőző antiszeptikus beöntésekkel kapcsolatban is a vélemények eltérőek, de egyre több adat szól amellett, hogy lényeges előnnyel nem jár, viszont a rectum nyálkahártyájának sérülését eredményezheti.

Aprofilaxisra javasolt antibiotikumok:

- fluorokinolon – (250 mg levofloxacin, 200 mg ofloxacin, 500 mg ciprofloxacin, 400 mg norfloxacin) + metronidazol
- aminoglikozidok + metronidazol
- II. generációs cefalosporinok + metronidazol
- aminopenicillin + béta-lactam-inhibitor kombinációk,

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL)

Az irodalomban nem egységes az álláspont a profilaxis szükségességét illetően. A-betegek 14%-ában negatív vizelet ellenére is átmeneti bakteriuria alakul ki a kőfragmentáció után, mely 5%-ban tartóssá válhat A kezelést követően 15–23%-ban láz is megfigyelhető, sőt a kezelés után az urotheliumban létrejövő mikrobevérvések is az infekció tekintetében rizikótényezőt jelenthetnek.

Nyolc prospektív randomizált vizsgálat metaanalízise alapján (*profilaxis nélkül a negatív vizelettel rendelkező betegek 5,7%-ában alakul ki kezelést követően húgyúti infekció, szemben a kezelt csoport 2,1%-ával*) *negatív vizelet esetén nem javasolt antibiotikum-profilaxis.*

A *kezelés előtti bakteriuria* esetén az álláspont egységes: *célzott kezelés* szükséges az ESWL-kezelés előtt.

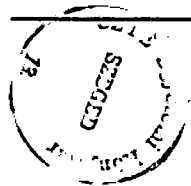
Urológiai beavatkozásokat követő infekciós szövődmények előzőleg infekciómentes betegeknél

Beavatkozás	Bacteriuria	Láz/HI	Bakteriaemia	szepszis
Feltárással műtétek				
Nyílt prostatectomia	23%	10–40%	nincs adat	nincs adat
Nephrectomia	nincs adat	<2%	nincs adat	nincs adat
Cystectomia + Bélpótlás	katéteridő függvénye	<3–4%	nincs adat	<3%
Endoszkópos beavatkozások				
TRUS-biopszia	20–53%	5–10%	16–73%	<5%
Cystoscopya	20%	<5%	17%	nincs adat
TURP	6–70%	5–10%	10–32%	0–4%
URS/PCNL	35%	4–25%	15%	nincs adat
ESWL	<5%	5%	15%	1%

4. táblázat. A perioperatív antibiotikum-profilaxis az urológiai beavatkozásoknál

Beavatkozás	Leggyakoribb kórokozók	Antibiotikum-választás	Alternatív lehetőségek	Betegcsoport
1. NYÍLT MŰTÉTEK				
Bél megnyitásával járó műtétek (cystectomy utáni bélpótló műtétek, bélsérülés stb.)	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Anaerobok Sebinfekció ⇒ Staphylococcus spp.	Parenteralis: béta-lactam + béta-lactamase-gátló penicillinek – II. generációs cefalosporin + metronidazole	„high risk” betegeknél: – III. generációs cephalosporin – acylaminopenicillin + BLI	Minden betegcsoportban
Húgyúti traktuson belüli műtétek bél megnyitása nélkül (nyílt prostatectomia, sectió alta, radikális prostatectomia stb.)	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Sebinfekció ⇒ Staphylococcus spp.	– Fluorokinolon (p.o. és iv.) parenteralis: – II. generációs cefalosporinok, – aminopenicillin + BLI	„High risk” csoportban: parenteral – III. generációs cephalosporin, acylaminopenicillin + BLI	Fokozott rizikótényezők esetén
Protézisek behelyezése	Staphylococcus spp. Arteficiális sphincter ⇒ Enterobacteriaceae	Parenteralis: I–II. generációs cefalosporin		Minden betegcsoportban
Rekonstruktív genitális műtétek	Staphylococcus spp.	parenteralis: I–II. generációs cefalosporin		Másodlagos műtéteknél és „high risk” csoportban
Egyéb húgyúti traktuson kívüli beavatkozások, RLA, nephrectomia, colposuspenziós műtétek (Stamey-, Raz-, Burch-műtét, TVT)	Staphylococcus spp.	parenteralis: I–II. generációs cefalosporin		Fokozott rizikótényezők esetén

Beavatkozás	Leggyakoribb kórokozók	Antibiotikum-választás	Alternatív lehetőségek	Betegcsoport
2. ENDOSCOPOS BEAVATKOZÁSOK				
<i>húgycső, prosztatata</i> (TURP, TUTURP, TUIP), <i>hólyag</i> (TUTUR), <i>vese</i> (PCNL), <i>ureter</i> (URS), <i>ESWL</i>	Enterobacteriaceae Staphylococcus spp. Enterococcus spp.	– Fluorokinolon (iv. és p.o.) peranteralis: aminopenicillin + BLI – II. generációs cefalosporinok – fosfomicin trometamol	– Szulfonamid + trimethoprin (p.o.) – aminoglikozidok	Fokozott rizikótényezők esetén
<i>Laparoscopia</i>	I. nyílt műtétek	ua. mint nyílt műtétéknél	ua.	ua. mint nyílt műtétéknél
3. DIAGNOSZTIKUS BEAVATKOZÁSOK				
<i>Transzrectalis prosztatabiopszia</i>	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Anaerobok Streptococcus spp.	– Fluorokinolon (iv. és p.o.) peranteral: – aminopenicillin + BLI – II. generációs cefalosporinok + metronidazole	aminoglikozidok – Szulfonamid + trimethoprin (p.o.)	Minden betegnél
<i>Cystoscopia,</i> <i>URS, diagnosztikus, pyeloscopia,</i>	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Staphylococcus spp.	Fluorokinolon (i.v és p.o.) peranteral: – aminopenicillin + BLI – II. generációs cefalosporinok	– Szulfonamid + trimethoprin	Fokozott rizikótényezők esetén



5. táblázat. HI-kezelésben leggyakrabban használatos készítmények

Főcsoportok	Kémiai elnevezések
β-lactamok	
<i>Penicillinek</i>	
Amino-penicillinek	ampicillin iv., p.o.
β -lactamase-gátló+penicillinek	amoxicillin+clavulansav iv., p.o. ampicillin+sulbactam iv., p.o. piperacillin+tazobactam iv.
Szélesspektrumú penicillinek	Piperacillin iv.
<i>Cefalosporinok</i>	
1. generációs cefalosporinok	cefalexin p.o. cefazolin iv.
2. generációs cefalosporinok	cefuroxim iv., p.o.
3. generációs cefalosporinok	cefotaxim iv., ceftriaxon iv., ceftazidim iv., ceftibuten p.o.
4. generációs cefalosporinok	cefixim po. cefepim iv.
Carbapenemek	imipenem+cilastatin iv. meropenem iv.
<u>Glicopeptidek</u>	vancomycin iv. teicoplanin iv.
<u>Aminoglikozidok</u>	gentamicin iv. tobramycin iv. amikacin iv. netilmicin iv.
<u>Fluorokinolonok</u>	
2. generációs fluorokinolonok	norfloxacin p.o. pefloxacin p.o. ofloxacin iv., p.o.
3. generációs fluorokinolonok	ciprofloxacin iv., p.o. levofloxacin iv., p.o.
<u>Makrolidok</u>	
2. generációs makrolidok	roxithromycin p.o. clarithromycin iv., p.o. azithromycin p.o.
<u>Tetracyclinek</u>	doxycyclin p.o.
Szulfonamid-kombinációk	trimethoprim+sulfamethoxazol iv., p.o. trimethoprim+sulfadimidin p.o.
<u>Nitroimidazolak</u>	metronidazol iv., p.o. tinidazol p.o.
<u>Egyéb antimikrobás gyógyszerek</u>	fosfomicin trometamol p.o. nitrofurantoin p.o.
<u>Antimycoticumok</u>	
poliének	amphotericin B. iv.,
triazolak	fluconazol iv., p.o.

Irodalom

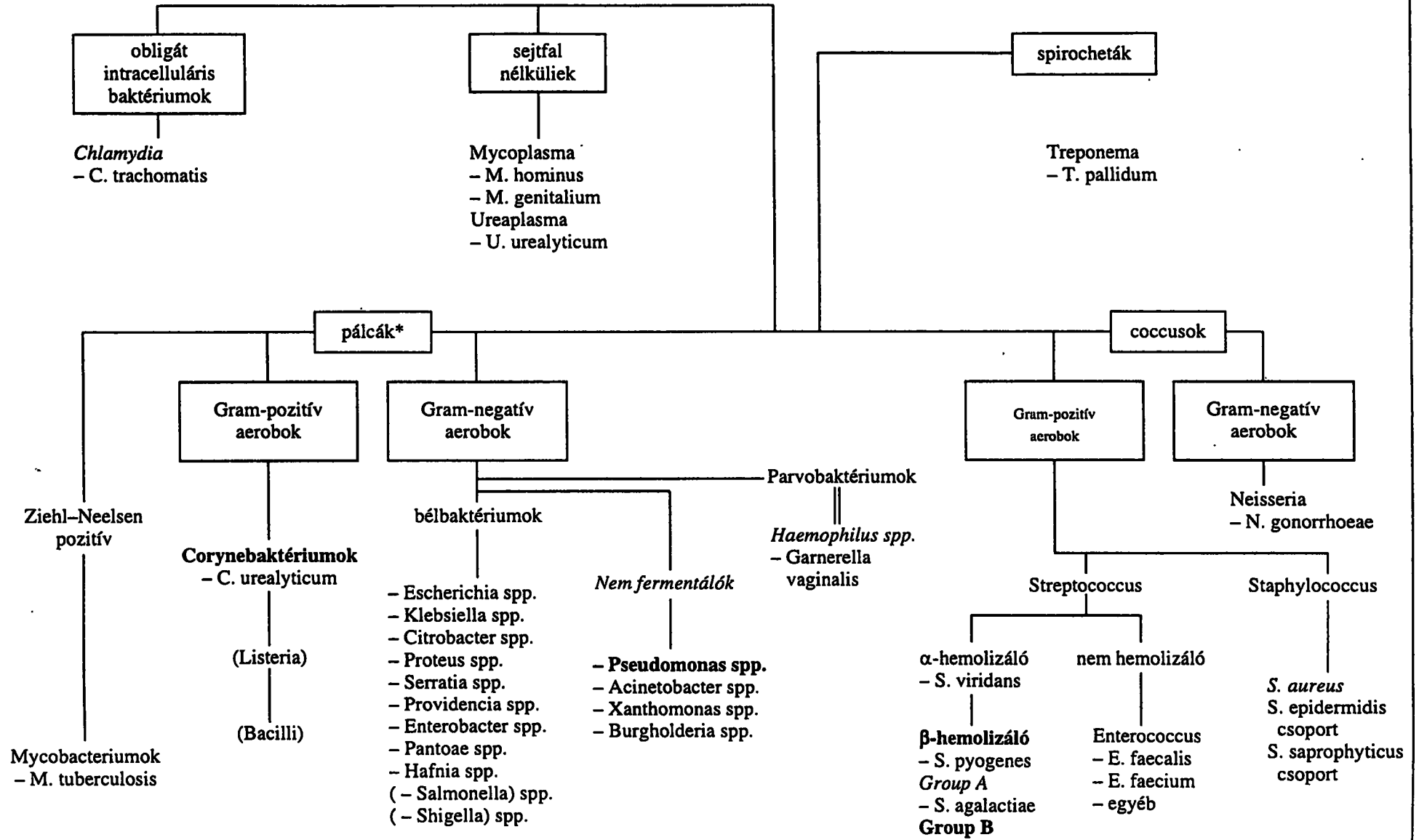
1. Knopf, H.-J., Weib, P., Schefer, Funke, P.-J.: Nosocomial infections after transurethral prostatectomy. *Eur. Urol.* 1999; 36: 207–12.
2. Bruns, T., Höchel, S., Tauber, R.: Perioperative antibiotikaprofylaxe in der operativen Urologie. *B. Urologie.* 1998; 38: 269–72.
3. Hargreave, T. B., Botto, H., Rikken, G. H. J. M., Hindmarch, J. R., McDermott, T. E., Mjølnerod, O. K., Petays, P., Schakhauser, K., Stellos, A.: European collaborative study of antibiotic prophylaxis for transurethral resection of prostate. *Eur. Urol.* 1993; 23: 437–43.
4. Shearman, C. P., Silverman, S. H., Johnson, M., Young, C. H., Farra, D. J., Keighley, M. R., Burdon, D. W.: Single dose, oral antibiotic cover for transurethral prostatectomy. *Br. J. Urol.* 1998; 62: 424–38.
5. Mangram, A. J., Horan, T. C., Pearson, M. L., Silver, L. C., Jarvis, W. R.: Guidelines for prevention of surgical site infection. *Am. J. Infect. Control.* 1999; 27: 1–55.

Húgyúti infekciók kezelésének „10” parancsolata

1. Akut, nem-komplikált alsó húgyúti infekcióban (egyszerű cystitis), menopausa előtti, nem-terhes nőkben nem szükséges vizelettenyésztés és a 3 napos fluorokinolon-kezeléssel lehet a legjobb eredményeket elérni.
Nők recurráló, nem komplikált húgyúti infekciója lehet relapsus (a kórokozó megegyezik az eredeti infekciót okozó mikrobával) vagy reinfekció (általában új baktérium a kórkép kiváltója). Kialakulásukban bakteriális és szerkezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Eredményes kezelésük sokszor csak tartós profilaxissal lehetséges (aktust követő vagy lefekvés előtti, 6–12 hónapig tartó alacsony dózisú).
2. Akut, nem-komplikált felső húgyúti infekcióban (pyelonephritis), menopausa előtti, nem-terhes nőkben az empirikus terápia (első választás) az oralis vagy iv. 7 napos fluorokinolon- (norfloxacin kivételével) kezelés.
3. Menopausa utáni nők nem-komplikált húgyúti infekciója esetén minden betegben keresni kell komplikáló tényezőt.
4. Komplikált húgyúti infekcióról akkor beszélhetünk, ha a pozitív vizelettenyésztés mellett legalább egy komplikáló faktor jelen van. Komplikált húgyúti infekció esetén rezisztensebb baktériumokkal, rosszabb gyógyulási és magasabb szövődmenyaránnal (pyelonephritis apostematosa, perirenális abscessus) kell számolnunk. Minden esetben célzott kezelésre kell törekedni. Az empirikus kezelés megválasztásánál a lehetséges kórokozókat, a helyi rezisztenciaviszonyokat, ill. a kórkép és a társbetegségek súlyosságát kell figyelembe venni. A kezelés időtartama átlagosan 14–21 nap, lehetőleg szorosan kapcsolódva a komplikáló tényezők megszüntetésével. Ha a beteg láza 5–7 napon belül a célzott antibiotikum-terápiára nem csökken, komplikáció lehetősége valószínű (intrarenális, perirenális abscessus, papilla necrosis).
5. A terhesség alatti aszimptomatikus és tünetekkel járó HI hajlamosságot koraszülésre (<37 hét), alacsony testsúllyal való születésre (≤2500 g), retardációra és magzati/újszülött halálózásra. Mindezek miatt a terhesség alatt az aszimptomatikus bakteriuria szűrése (16. hét körül) és kezelése (3–7 napos cefalosporin, aminopenicillin) ajánlott.

6. A cukorbetegekben több és súlyosabb HI fordul elő, mint a nem cukorbetegekben, gyakoribb a felső húgyutak érintettsége, a megbetegedettek hosszabb ideig tartó antibiotikum-kezelést igényelnek.
 7. Egyszeri katéterezéshez rutinszerű antibiotikum adása nem indokolt, sőt a rezisztencia kialakulása miatt hátrányos. Csak tüneteket okozó (láz, hidegrázás, pyelonephritis, prostatitis, urethritis) húgyúti fertőzés esetén alkalmazhatók. Az aszimptomatikus bakteriuria általában nem kezelendő, de *Proteus* spp., *Serratia marcescens* infekció esetén a kezelés mérlegelendő, hiszen ezek a törzsek sokkal gyakrabban okoznak szövődményt (elzáródás, bacteraemia, sepszis).
 8. A kórházon kívül kialakult urosepsziseket legtöbbször *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. és az enterococcusok okozzák. Ezzel szemben nosocomialis urosepsisben, ezeken a mikrobákon kívül, számítani kell *Pseudomonas aeruginosa*-ra, *Acinetobacter baumannii*-re, esetleg más kórházi eredetű multirezisztens törzsre is.
 9. Csecsemő- és kisgyermekkorban a húgyúti fertőzések gyakran nem típusos formában zajlanak. Csecsemőkorban minden húgyúti fertőzést komplikáltnak kell tekinteni, és megfelelően ki is kell vizsgálni. A kivizsgálás célja az, hogy fény derüljön az infekció hátterében esetleg lévő fejlődési anomáliára (húgyúti obstrukció, reflux, beidegzési zavar stb.), vagy egyéb, a vizeletkiválasztás folyamatát akadályozó körülményre (obstipáció, phimosis stb.), melyek korrekciója így megtörténhet. A kivizsgálásban a képalkotó eljárások között elsőként az ultrahangvizsgálat (mikcióval egybekötve), továbbá az izotópvizsgálat jönnek szóba. Az antimikrobás kezelés előtti, korrekt vizeletminta-vétel, a kórokozó izolálása alapvető. A kezelés elve a felnőttekéthől annyiban eltér, hogy a rövid tartamú antibiotikumkúrák helyett az átlagosan 7–10 napos kezelés ajánlott. Az antibiotikum-választásban a húgyúti patogének valószínű spektruma mellett az életkori sajátosságokat is figyelembe kell venni (sem tetraciklineket, sem fluorokinolonokat nem ajánlott adagolni).
 10. Az urethritisek hátterében leggyakrabban *Chlamydia trachomatis* (15–55%) áll. Gram-negatív bakteriális eredetű (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) urethritisek ritkák, leggyakrabban eszközös vizsgálatokat követően alakul ki. Tekintettel arra, hogy a GU 20–30%-ban kevert infekcióval állunk szemben (leggyakrabban *C. trachomatis*), így kezelésükkor is eleve mindkét kórokozó ellen hatékony kombinációt kell alkalmaznunk, és minden esetben a partnert is kell kezelnünk. A ritkább bakteriális urethritisek kezelési elve azonos a cystitisével, így az első választandó szerek a fluorkinolonok. Az akut epididymitisnek két formája ismeretes, az egyik a nemi úton terjedő forma, mely leggyakrabban a fiatal, 40 év alatti korosztályt érinti, és urethritis kíséri (*C. trachomatis* [41%], *N. gonorrhoeae*). A másik, idősebb férfiak megbetegedése, elsősorban húgyúti infekció és prostatitis szövődményeként fordul elő, és a kórokozók elsősorban Gram-negatív pálcák (Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*).
- A prostatitis szindróma:** Antibiotikum-kezelés akut és krónikus bakteriális prostatitis, ill. empirikusan a gyulladásos eredetű kismencedei fájdalom szindróma esetén szükséges. Kiemelendő, hogy az antibiotikumnak a terápiás szintet mind a stromában, mind az interstitiumban, mind a szekrétumban el kell érnie. Első vonalban a fluorkinolonok szerepelnek.

Az urológiai infekciók releváns kórokozói



VI.

.

Húgyúti infekció terhességben

Tenke Péter dr., Ashaber Dávid dr., Hartman Gábor dr.*
Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház, Urológia, *Nőgyógyászat, Budapest

A terhességi akut pyelonephritis nem egy homogén betegségcsoport, a kórlefolyás, a gyógyuláshoz vezető terápia és a prognózis szempontjából a betegek két csoportra oszthatók. Az esetek többségében a terhesség idején jelentkező pyelonephritis nem jár valódi obstrukcióval, így urológiai beavatkozásra, azaz vizeletelvezetésre nincs szükség, antibiotikum adása mellett gyógyul. A terhesség idején ritkábban jelentkező akut obstruktív pyelonephritis esetén (vese RI emelkedés) a súlyosabb lefolyás és prognózis tükrében az obstrukció mielőbbi megoldása szükséges az antibiotikum adása mellett.

Terhesség során számos olyan változás figyelhető meg, amely a húgyúti infekció kialakulása szempontjából kedvező. A legfontosabbak a következők:

- hormonális,
- élettani,
- anatómiai,
- bakteriális és „host” szervezeti változások.

Hormonális és élettani változások

Az ösztrogén, a placentális laktogén és choriogonadotropin, a progesztogének és prosztaglandin-szerű anyagok felzaporodása következtében fokozódik a vese vérátáramlása és a glomeruláris filtráció (kb. 30-40%), valamint a perctérfogat. Ezzel együtt a vesékben a vaszkuláris rezisztencia csökken, a glomeruláris felület a prolaktin és növekedési hormon hatására nő. Mindezeknek köszönhetően a vesék mérsékelten nagyobbak és vérbőek lesznek. Ugyanezen hormonhatások felelősek a vese üregrendszeréért, ill. a húgyhólyag simaizom tónusának csökkenéséért, ezáltal az üregrendszeri tárgulat kialakulásáért (akár 200 ml vizelet retenció) és a hólyag kapacitásának növekedéséért (1. ábra). A húgyhólyag kapacitása a terhesség végére akár a normális kétszeresét is elérheti. A kapacitás növekedése mellett a hólyag renyhébben húzódik össze, így nem tud tökéletesen kiürülni (teljes atónia 7-8 hónap környékén). A vesicoureterális reflux, a glukozuria, az aminoaciduria és a koncentráló-képesség csökkenése is kedvező feltételeket biztosít a húgyúti infekció (UTI) kialakulása szempontjából.

Anatómiai változások

A hólyag helyzete az egyre növekvő uterus miatt megváltozik, előre és felfelé helyeződik át. A megnagyobbodott és jobbra fordult uterus mechanikai nyomást is kifejt az ureterekre, elősegítve az üregrendszeri tárgulat fokozódását. Ennek köszönhetően gyakrabban és nagyobb mértékű tárgulatok észlelhetők jobb oldalt.

Bakteriális és „host” szervezeti változások

A fent említett változások mellett talán kevésbé ismert, hogy a terhesség során fokozódnak a bakteriális virulencia faktorok (fimbriák, adhezinek) és a kórokozók megkötéséért felelős epiheliális receptorok (hCG receptorok, amelyek az *E. coli* fimbriáit felismerik) expressziója. Mindezek

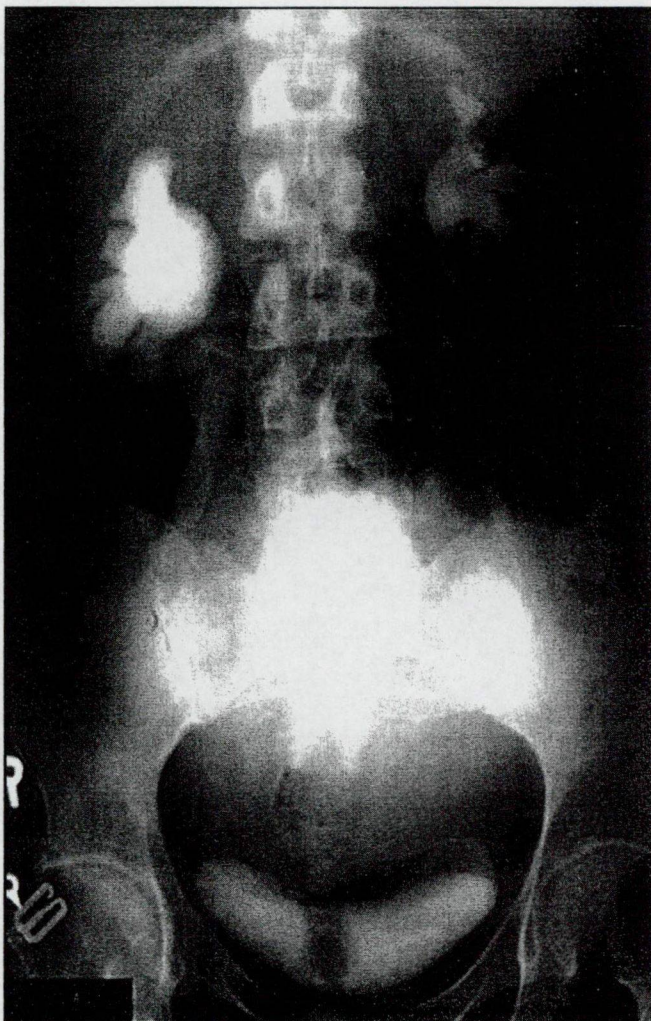
mellett a terhes nőknél csökken a kórokozók által kiváltott celluláris (fagocita funkció csökken), ill. humorális immunválasz (antigén ellen termelt IgG, IgA, IgM, ill. citokin válasz), igazolva a terhesség immunszuppresszív hatását.

Aszimptomatikus bakteriuria

A terhesek 4-11%-ában fordul elő aszimptomatikus bakteriuria. Egyesek megkérdőjelezzik az elnevezés helyességét, hiszen a terhesség során egyébként is gyakoriak a különböző jellegű vizeleti panaszok (gyakoribb vizelés, alhasi fájdalom, nehezebb vizelés). Az aszimptomatikus bakteriuria kialakulásának szempontjából rizikótényezőt jelent:

- UTI az anamnézisben: $2,5 \times \uparrow$ a veszély,
- rossz szociális körülmény: $3 \times \uparrow$ a veszély,
- sarlósejtes anémia,
- kor < 25 év, vagy > 38 év,
- szexuális aktivitás,
- diabetes mellitus,
- többszöri szülés.

1. ábra: Ureteropyelectasia jobb oldalt a terhesség II. trimeszterében



A terhesség alatti tünetmentes bakteriuria 20-40%-ban tünetekkel járó UTI-hoz vezethet (cystitis, pyelonephritis). Ezek az adatok azt mutatják, hogy a terhesek 1-4%-ában alakul ki tünetekkel járó húgyúti infekció. Az újabb epidemiológiai vizsgálatok azt igazolják, hogy a terhesség alatt felfedezett aszimptomatikus bakteriuria döntően már a terhesség előtt keletkezik, s csak 1-2%-ban a terhesség alatt. *Larry* (1998) 1282 kezletlen aszimptomatikus bakteriuriás terhesnél 30%-ban, míg a 13686 nem bakteriuriás terhesnél csak 1,8%-ban észlelt későbbiekben akut pyelonephritist. Ma már több tanulmány is kimutatta, hogy az aszimptomatikus bakteriuria szűrésével és kezelésével a szimptomás UTI-k 80-90%-ban megelőzhetők. *Harris és mtsai.* a pyelonephritisek előfordulásának arányát 4%-ról 0,8%-ra, míg *Naber* 2%-ról 0,5%-ra csökkentette az aszimptomatikus bakteriuria szűrési protokolljának bevezetésével. Érdekes az a megfigyelés is, hogy bakteriuriás terheseknél 4× gyakrabban alakul ki hipertónia a terhesség folyamán, a nem bakteriuriás terhesekhez képest (18% vs. 4,5%). A terhesség alatti húgyúti infekciók etiológiája és a kórokozók antibiotikum-érzékenysége megegyezik a nem terhes nőkben (nem-komplikált fertőzések) előfordulóval:

- *Escherichia coli* (80-90%-ban),
- *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*,
- *B Streptococcus*, *Staphylococcus saprophyticus*,
- *Enterococcus faecalis* (ritkán, elsősorban diabetes mellitus esetén),
- *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Citrobacter* spp.

A költség-hatékonyság terén megoszlanak a vélemények abban a kérdésben, hogy szűrni kell-e minden terhest bakteriuriára, de egyre több vizsgálati eredmény szól a szűrési protokoll mellett. Ideális időpontnak a terhesség 16. hetét (9-17. hét között) tartják, mivel a húgyúti infekció kialakulására hajlamosító változások döntően ezen időpontig megvalósulnak. Amennyiben aszimptomatikus bakteriuriát (ASZB) nem észlelünk, további ellenőrzésre nincs szükség, mivel a későbbi kialakulás veszélye mindössze 0,4-1%. A diagnózis felállításához két egymást követő közepsugaras vizeletben (MSU) $\geq 10^5$ csíraszám jelenlévő kórokozó szükséges, mivel egy vizelettenyésztés fals pozitív aránya elérheti a 40%-ot is. A natív vizeletvizsgálat, ill. a Gram-festéses kenet alacsony érzékenysége miatt szűrésre nem alkalmas. Ma már az is elfogadott, hogy szűrés céljából csak rizikófaktorok fennállása esetén költség-hatékony a vizelettenyésztés, egyéb esetben lényegesen olcsóbb (42 Ft/db teszt, szemben 4-500 Ft tenyésztés), és e mellett megbízható eredményt biztosít a nitrit dipstick teszt (Gram-negatív kórokozók kimutatására alkalmas). Természetesen amennyiben a nitrit teszt pozitív, úgy a vizelettenyésztés elvégzése már szükséges. Az aszimptomatikus bakteriuriát célszerűen kell kezelni és napjainkban a 3 napos kezelést tartják a optimálisnak. Egy héttel a kezelést követően kontroll szükséges. ASZB fennállása esetén a 7 napos kezelés ismétlése javasolt. Tartós vagy csak átmenetileg szűnő bakteriuria esetén, a szülés végéig elhúzódó alacsony dózisú fenntartó kezelés megfontolandó az antibiotikum-érzékenységnek megfelelően.

Kezelésre elsősorban aminopenicillinek és 2. és 3. generációs cefalosporinok terjedtek el. Terhesség alatti UTI-k kezelésében nem szabad alkalmazni fluorokinolonokat, tetraciklineket, trimethoprint (első trimeszter), szulfonamidokat (harmadik trimeszter) és lehetőleg kerülni kell az aminoglikozidok adását is. Az ASZB kezelésére javasolt algoritmus a 2. ábrán látható.

Terhességi cystitis

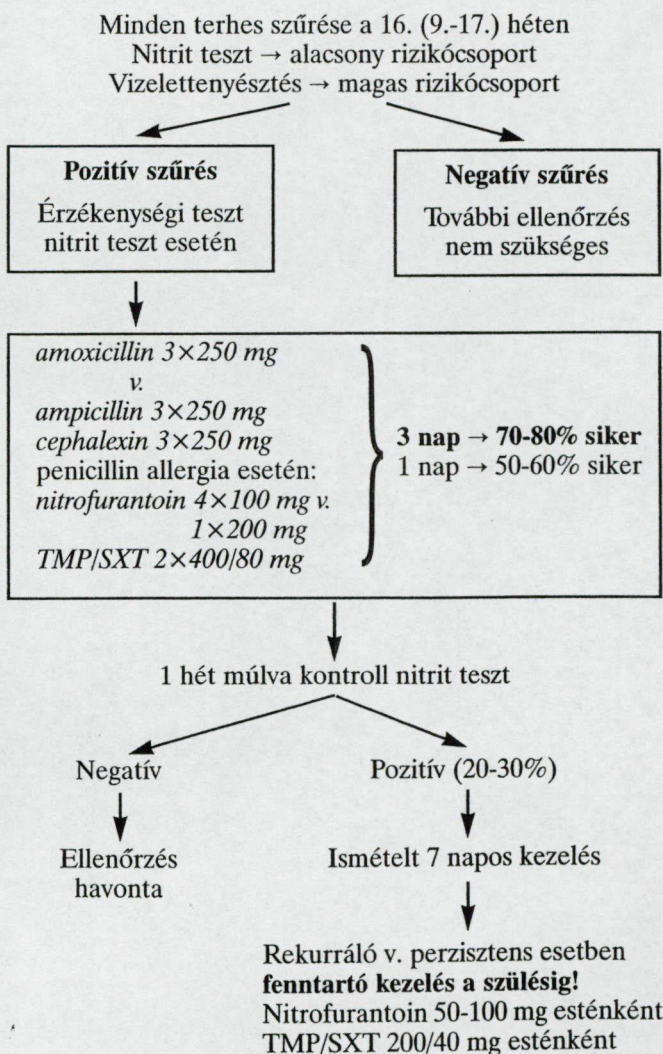
Terhességben az akut cystitis sokkal gyakoribb megbetegedés, mint a pyelonephritis. A cystitisre jellemző tünetek, leukocyturia mellett a $\geq 10^3$ csíraszám már diagnosztikus értékű. Pontos adatok arra vonatkozólag nincsenek, hogy kezeletlen esetben milyen kihatással lehetnek akár az anyára, akár a magzatra, viszont annyi biztos, hogy 18%-ban a kezelést követően a bakteriuria fennmaradhat, így az ellenőrzésük feltétlenül javasolt. Vizelettenyésztés kötelező a terápia megkezdése előtt és a kezelés befejezése után 1 héttel.

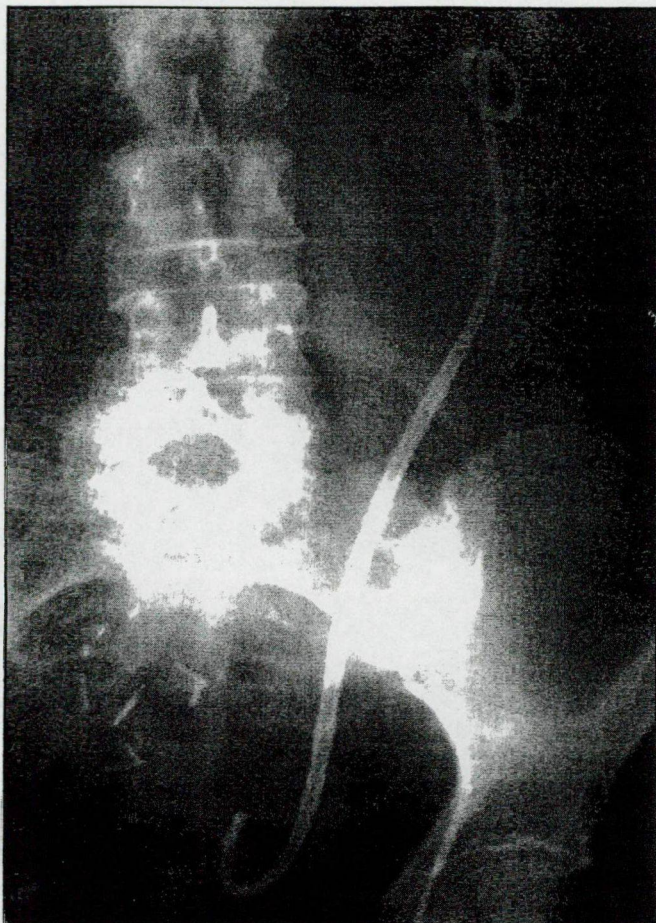
Kezelésükre a 2. és 3. generációs cefalosporinok és az aminopenicillinek ajánlottak 7 napos időtartamban. Egyes szerzők jó eredményekről számoltak be foszfomicin trometamol alkalmazása kapcsán (3 g foszfomicin trometamol vs. 3 napon keresztül 400 mg/nap ceftibuten: gyógyulási siker 95,2% vs. 90%). Rekurráló cystitis esetén, amennyiben a panaszok kialakulása a szexuális aktussal kapcsolatosak, úgy az aktust követő profilaxist érdemes alkalmazni. Gyakori reinfekciók esetén a bakteriuria megszüntetése után a szülésig alacsony dózisú profilaxis javasolt.

Terhességi akut pyelonephritis

A terhesség 1-4%-ban kialakuló akut pyelonephritis a leggyakoribb, súlyos bakteriális fertőzés, amely szövődményeket okozhat. Általában a terhesség utolsó trimeszterében és az esetek 75%-ában jobb oldalt alakul ki (10-15%-ban

2. ábra: Aszimptomatikus bakteriuria kezelése





3. ábra: Bal oldali dupla-J

mk. oldalt). Az akut pyelonephritisben szenvedő terhesek 20-30%-ában rekurrens UTI alakul ki a terhesség késői szakaszában. Gyakoribb a bakterémia (15-20%), mint a nem terhesekben, ennek ellenére a szeptikus sokk ritka. Az endotoxaemia következményeként fellépő hipotenziót és a csökkent perfúziót el kell különíteni a hányinger, hányás és a láz által okozott dehidráció tüneteitől. A bakteriális fertőzés következtében endotoxin mediált (lipopoliszacharid) sejtmembrán-károsodás jöhet létre, amelynek következménye 25-66%-ban anémia és 23-25%-ban vesefunkció-károsodás.

A súlyos pyelonephritisek mintegy 2-8%-a vezethet valamilyen légzésszavarhoz. Az alveoláris kapilláris permeabilitásának növekedése következtében kialakuló ARDS az anyai halálozás leggyakoribb oka. Towers és mtsai. szerint a tüdő-károsodás kialakulásának szempontjából fokozott rizikótényező a kezelés során alkalmazott túlzott folyadék-túlterhelés, a tocolyticumok használata, és csak kisebb mértékben befolyásoló tényező a helytelen antibiotikum-választás (csak ampicillinnel történő kezelés). Mindezekon kívül a pyelonephritisszel szövődött terhességben a rendelkezésre álló tanulmányok meta-analízise alapján nagyobb százalékban találkozhatunk koraszüléssel (11% vs. 8,6%), amelynek hátterében a Gram-negatív baktériumokból felszabaduló endotoxin által kiváltott gyulladásos mediátorok (prostaglandinok, citokinek) és ezek által serkentett méhösszehúzódások állnak. A manifeszt pyelonephritisek 80-90%-a megelőzhető az ASZB szűrésével.

A kórlefolyás alapján a betegek két csoportba oszthatók. Az antibiotikus kezelés elkezdését követően az esetek 85-90%-ában 72 órán belüli klinikai javulás, láztalanság, majd teljes gyógyulás észlelhető. A fennmaradó 10-15%-ban tar-

tós lázas állapot, súlyos pyelonephritis, ARDS, szepszis alakulhat ki, amely elsősorban a második, vagy a harmadik trimeszterben figyelhető meg.

Diagnózis

Az akut pyelonephritis diagnózisa elsősorban klinikai diagnózis, amelyet a különböző vizsgálatok megerősíthetnek, vagy megkérdőjelezhetnek.

A klinikai tünetek, a láz, hidegrázás, hányinger, hányás, vesefájdalom, pyuria, bacteriuria, leukocytosis azonosak a nem terheseknél észlelt pyelonephritis tüneteivel. A nők mintegy 40%-a gyakori kínzó vizeleti ingerről és dysuriáról is panaszkodik. A lázmenetben gyakoriak a lázkiugrások, amelyek elérhetik a 40°C-ot. Az esetek 1/3-ában az anamnézisben szerepel már korábbi pyelonephritis! Laboratóriumi paraméterek közül még a bakteriális fertőzésre utaló procalcitonin is segítségünkre lehet.

Nem minősíthető terhességi pyelonephritisek az ún. terhességi fájdalmas pyelectasia, amikor a beteg láztalan, az ultrahang vizsgálat kifejezett tágulatot mutat – általában a jobb oldalon –, de nincs leukocytosis, pyuria, bacteriuria. Konzervatív terápia eredménytelensége esetén dupla-J katéter felvezetésével segíthetünk a beteg fájdalmain (3. ábra). Nagyon fontos diagnosztikai feladat, annak meghatározása, hogy a tágulat mellett fellépő pyelonephritis esetén valódi obstrukcióról van-e szó.

A hagyományos UH vizsgálat alapján nem lehet megkülönböztetni a fiziológiás tágulatot a patológiástól. Ez azért fontos, mert valódi obstrukció esetén a fokozott intrapyláris nyomás a vese papilláinak vérátáramlását károsítva papilla nekrozist eredményezhet, megteremtve ezáltal a szöveti invázió lehetőségét. Differenciáldiagnosztika tekintetében segítségünkre lehet a vese rezisztencia index (RI) meghatározása, amely a vese a. arcuatákban, ill. az interlobuláris artériákban méri a RI-t.

A vese rezisztencia indexet az alábbi képlet alapján kapjuk meg:

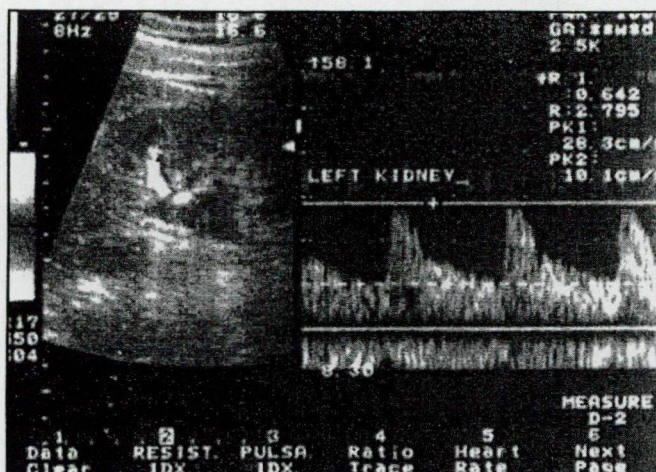
$$RI = \frac{\text{szisztolés csúcssebesség} - \text{diasztolés végsebesség}}{\text{szisztolés csúcssebesség}}$$

Amennyiben ennek értéke >0,66, úgy 87%-os pontossággal az obstrukció fennáll. Az ellenoldali vesével történő összehasonlítással ($\geq 0,04$) a szenzitivitás tovább növelhető (99%), (4. ábra).

Kezelés

A terhességi pyelonephritis mindenképpen kórházi kezelést indokol. Kezdetben a kezelésnek a csökkent vértérfogat helyreállításra kell irányulnia, így az antibiotikumokkal együtt iv. kristalloidokat, fiziológiás sóit vagy Ringer-laktát oldatot kell adni. A folyadékpótlás kezdetben gyors legyen, hogy 30-50 ml/óra diurézist eredményezzen. A beteg légzése folyamatosan ellenőrizendő a tüdőödéma veszélye miatt. Az obstrukciót szimpla-J, vagy dupla-J felhelyezésével, ill. perkután nephrostoma behelyezésével oldhatjuk meg (5. ábra). Optimális intrapyláris nyomásviszonyokat a perkután nephrostoma biztosítja, viszont behelyezése csak gyakorlott kezekben biztonságos (5. ábra).

Fenntartásuk a terhesség végéig javasolt, a terápiát követő alacsony dózisu antibiotikum-fedés mellett. Az antibiotikum választás empirikus jellegű. Az antibiotikum kiválasztásánál azonban gondosan mérlegelni kell a feltételezett



4. ábra: Vese rezisztencia-index vizsgálata színekódolt Doppler UH vizsgálattal

kórokozók antibiotikum-érzékenységét. Az infekció kezelésére (átlagban 10-14 nap) leggyakrabban alkalmazott antibiotikumok a 2. és 3. generációs cefalosporinok és az aminopenicillinek. Az újabb és szélesebb spektrumú cefalosporinok nem feltétlenül hatásosabbak a szokványos Gram-negatív kórokozókkal szemben, alkalmazásuk egyszerűbb (általában napi 1×), viszont költségesebb. Amennyiben 24-48 óra alatt nincs javulás, úgy kezelésünket érdemes kiegészíteni aminoglikozidokkal.

A parenterális antibiotikus kezelést addig kell folytatni, míg a beteg 24-48 órán át láztalanná és tünetmentessé nem válik. Ezt követően a beteg hazabocsátható, és a megfelelő orális antibiotikus kezelést még 7-10 napig szükséges folytatni. A terápia befejezése után 1 héttel kötelező a bakteriuria megszűnésének ellenőrzése. Fenntartó kezelés csak fennmaradó bakteriuria, ill. idegentest esetén indokolt.

A terhességi pyelonephritis kezelésére javasolt antibiotikumok és dózisok

ORÁLIS

● β -laktám típusú antibiotikumok:

- amoxicillin 3×250 mg (Amoxicillin, Duomox, Ospamox);
- amoxicillin+klavulánsav 3×500 mg+125 mg (Aktil, Augmentin, Enhancin) – első trimeszterben nem ajánlott;
- ampicillin 3×500 mg (Semicillin);
- ampicillin+sulbactam 2×750 mg (Unasyn) – terhességre, ill. magzatra kifejtett káros hatás nem bizonyított.

● I-II-III. generációs cefalosporinok (7% vs. 2% vs. 0% rezisztencia):

- cephalexin 4×500 mg (Keflex, Pyassan);
- cefaclor 3×250 mg vagy 3×500 mg (Ceclor);
- cefuroxim axetil 2×500 mg (Zinnat);
- ceftibuten 1×400 mg (Cedax);
- cefixim 1×400 mg (Suprax).

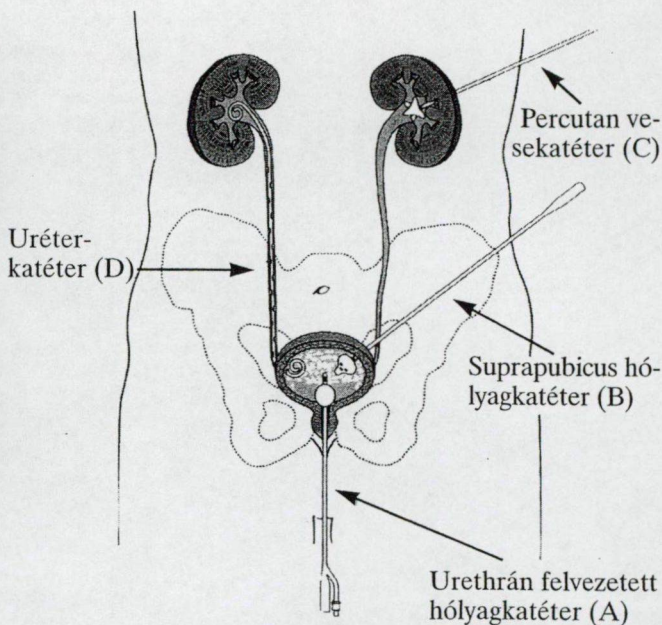
● Szulfonamidok:

- trimethoprim-sulphamethoxazol 2×160/800 mg (Sumetrolim) – biztonságosan csak a II. trimeszterben adható.

PARENTERÁLIS

● β -laktám típusú antibiotikumok:

- ampicillin 2 g 4-6 óránként (Ampicillin-K, Standacillin);



5. ábra: A vizeletelvezető katéter behelyezésének lehetőségei. A katéter az urethrán keresztül felvezethető a húgyhólyagba (A), vagy ugyanezzel a módszerrel juttatható be a bőrön keresztül suprapubisan (B). A vese percutan nephrostomiás katéterrel is drenálható (C), vagy uréterkatéterrel vezethető el a vizelet a hólyag felé (D).

- amoxicillin 3×2 g vagy 2 g + 1 g probenid;
- amoxicillin+klavulánsav (Augmentin, Enhancin) 3×1,2 g.

● Cefalosporinok:

- cefazolin 2×1 g (Cefazolin);
- cefamandol 3×500 mg vagy 3×1 g (Mandokef);
- cefuroxim 2×1,5 g (Cexim);
- cefuroxim axetil 2×1,5 g (Zinacef);
- cefotaxim 2×1 g (Claforan);
- ceftriaxon 1×2 g (Rocephin).

● Aminoglikozidok:

- aminoglikozidok 3-5 mg/tkg/nap;
- ampicillin+aminoglikozid.

Enterococcus infekció esetén: amoxicillin+klavulánsav, piperacillin+tazobactam 2-3×2-4 g (Tazocin).

Irodalom: 1. Böszörményi N. G.: Terhességi akut pyelonephritis, Magyar Urológia, XII. évf., 4., 2001. – 2. Christensen B.: Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Wich antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy. Int. J. of Antimic. Agents 17, 283-5, 2001. – 3. Larry C. G. III, Walley P. J.: Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Urinary tract infections. Edited by Wilham Brumtitt és mtsai. ISBN 0412 63050 8, 1998. – 4. Conolly A. és mtsai.: Urinary tract infections in pregnancy. Infections in Urology, Vol. 26, 4., 1999. – 5. Ovalle A. és mtsai.: Urinary tract infections in pregnancy. Current Opinion in Urology, 11, 55-59, 2001. – 6. Patterson T. F. és mtsai.: Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy, Urinary Tract Infections, Vol. 11, 3, 1997. – 7. Kremery S. és mtsai.: Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. International Journal of Antimicrobial Agents 17, 279-82, 2001. – 8. Shoker A. A. és mtsai.: Renal colic in pregnant women: Role of renal resistive index. Urology 55, 3, 2000.

VII.

Az állandó katéterezéssel kapcsolatos teendők

Tenke Péter dr., Bálint Péter dr.

Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház, Urológiai Osztály, Budapest

A nosocomialis fertőzések világszerte nagymértékben veszélyeztetik a betegeket, növelik az egészségügy kiadásait és terhelik az orvosi tevékenységet. A nosocomialis infekciók jelentős része (23–49%) húgyúti eredetű (NUTI), amelyek hátterében legtöbbször idegentestek (65–76%), ezek közül is leggyakrabban állandó katéter (AK) szerepel. A húgyúti idegentestek mellett a nosocomialis infekciók mortalitása is háromszor magasabb (nosocomialis szepszisek 15%-a húgyúti eredetű). Mindezek alapján érthető, hogy ezekkel kapcsolatos infekciók megelőzésének, kezelésének ismerete elengedhetetlen a gyakorló orvosok számára. Az állandó katéterezéssel kapcsolatos teendők az orvosetikai és gazdasági vonatkozásokon túlmenően a minőségbiztosítás és ellenőrzés egyik igen fontos eleme is, így súlyának megfelelő figyelmet és szabályozást kíván. A szerző ezek alapján foglalja össze a velük kapcsolatos infekciókat, az indikációs kört, az infekciók megelőzésének és kezelésének alapjait.

A nosocomialis fertőzések tekintetében kiemelten veszélyeztetett terület az urológia, hiszen 40%-uk húgyúti eredetű és ennek több mint 80%-ában az állandó katéter (AK) a kiváltó ok. Az USA-ban ez 800.000 beteget érint évente, így a megelőzés, a korai felismerés, illetve a megfelelő kezelés lényeges költség-megtakarítást jelent az egészségügy számára. Az endourológia fejlődésének köszönhetően mind gyakrabban kerülnek egyéb idegentestek is a húgyutakba (uréterstentek, perkután dréncövek, stb.). Az állandó katéterrel kapcsolatos infekciók csökkentésének reményében számos technikai, illetve kezelési újítást vezettek be, mégis számuk mérséklésére a legkézenfekvőbb és legeredményesebb módszer az indikációk szigorú betartása.

A húgycsőkatéterezés módjai és indikációi

Az egyszeri katéterezés történhet terápiás vagy diagnosztikus céllal.

Indikációi elsősorban:

- akut vizeletrekedés megszüntetése,
- húgyhólyagmosás (detritus, véralvadék, TUR szeltek, stb.),
- gyógyszerek hólyagba juttatása (intravesikális kemo-és immunterápia),
- műtét előtti vizeletlebotcsátás,
- alsó húgyutak képi ábrázolása hólyag-húgycsőtöltéssel,
- urodinamiás vizsgálat,
- reziduális vizeletmérés – de csak ahol az ultrahang nem elérhető.

Egyszeri katéterezés után a bakteriuria kialakulásának veszélye 1–2%. Ennél magasabb arányra a foko-

zottabb rizikójú betegcsoportba tartozó betegek (pl. krónikus húgyúti retenció, nők esetén, ezen belül is kiemelt a veszély a szülés előtti/utáni állapot, diabetes mellitus, idős, debil) esetén kell gondolnunk. Egyszeri katéterezéshez antibiotikum adása nem indokolt.

Rövid ideig tartó katéterezés (<4 nap)

Rövid ideig tartó katéterezés esetén a bakteriuria veszélye 3–10%, amely azonban az idegentest eltávolítása után nagyobbra szorult spontán megszűnik, de a fokozott rizikójú csoportban 3–5 napos rövid antibiotikus terápia mérlegelendő.

Intermittáló katéterezés, intermittáló önkatéterezés

Elsősorban fiatal, harántléziós neurogén hólyagos betegek esetén jön szóba, de ezen kívül bizonyos műtétek után fellépő átmeneti vizelési képtelenség megoldására is használható (női inkontinencia ellenes műtétek, lézeres prosztataműtétek, stb.). Az intermittáló katéterezés nem ajánlott azonban olyan esetekben, amikor az ismételt katéterezés húgycsőtraumával járhat (akut prostatitis, szűkebb húgycső, álút, benignus prosztatahyperplázia, prosztatacarcinóma, stb.). Ilyenkor epicystostomia behelyezése vagy állandó katéter indokolt.

Hosszú ideig tartó (állandó) katéterezés (>30 nap)

Indikációja:

- minden olyan eset, amikor a gyakori katéterezés a húgycsősérülés fokozott veszélyével jár (pl. BPH, vagy prosztatacarcinóma),
- a vizeletretenció más módon nem oldható meg,
- mozgásképtelen inkontinens betegek decubitus prevenciója, amennyiben ez másképpen nem oldható meg (pelenka, kondom).



1. ábra: Biofilm a katéter felszínén, elektronmikroszkópos felvétel

Ez az eljárás rejt magában a legnagyobb morbiditási kockázatot, mivel a katéter viselésének időtartama a legfontosabb rizikótényező a bakteriuria kialakulásának szempontjából. Naponta 8-10%-kal nő az infekció veszélye, amely 30 nap után csaknem 100%-os.

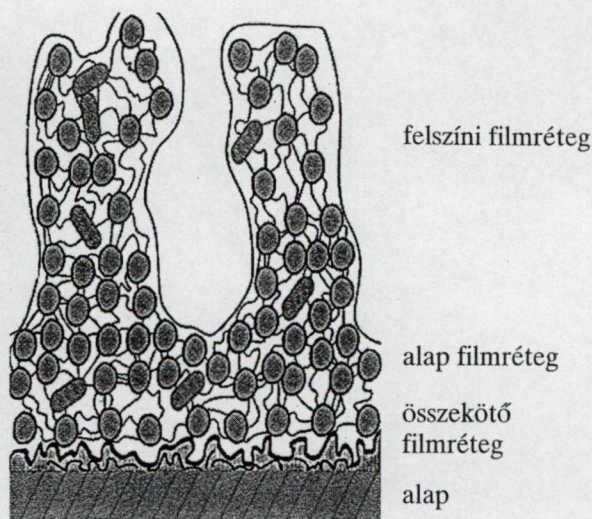
A katéterezés kapcsán kialakuló infekciók patogenezise

Már régóta ismert, hogy a tünetekkel járó nosocomialis húgyúti infekció előtt mindig kialakul az aszimptomatikus bakteriuria. Ezt a tünetmentes ürítést megelőzi a kórházban fekvő beteg periurethralis régiójának a kolonizációja. Ezek a baktériumok származhatnak egyrészt a saját székletflórából, másrészt a kórházi környezetből. A kórházi ápolási idő növekedésével természetesen az is előfordulhat, hogy a székletben a kórházi törzs telepszik meg, majd ez kolonizálja a periurethralis régiót.

A kórokozók 3 úton alakíthatnak ki fertőzést a katéter behelyezés kapcsán.

- A kórokozók a katéter behelyezésekor részben a periurethralis tájról kerülhetnek a hólyagba.
- A katéter fala és a húgycső között (*extraluminális*)
⇒ 72-180 óra), illetve
- a katéter lumenén keresztül is (*intraluminális*)
⇒ 32-48 óra) felvándorolhatnak.

Míg nőknél az extraluminális, addig a férfiaknál az intraluminális (zártrendszer megszakadása, fertőzött katéterzsák) felszálló fertőzésnek van vezető szerepe. A leggyakoribb kórokozó rövid katéterezést követően az *Escherichia coli*, míg tartós fenntartása esetén gyakran polimikrobás és a Gram-negatívok mellett (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) a Gram-pozitív *enterococcusok* és a gombák is megjelenhetnek. A patogének legnagyobb része a saját széklet flórából, de ezen kívül exogén forrásokból (kórházi környezet, másik beteg, fertőzött zsák, stb.) is származhatnak. Külső befolyásoló körülményekre kell gondolnunk, amennyiben a vizeletben *staphylococcusok*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* jelenik meg. Húgyúti idegentestek mellett a baktériumok egy része a vizeletben szabadon áramlik és szaporodik (ún.

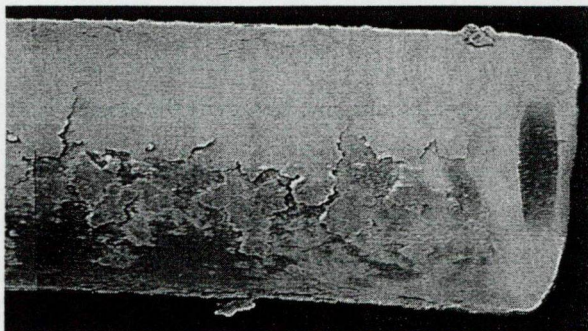


2. ábra: A biofilm rétegei

„planktonikus” forma), míg másik csoportjuk az idegentest felszínén biofilmet képez.

A különböző idegentesteket a szervezet az első lépésben próbálja „humanizálni”, így albumint, fibrinogént, kollagént és immunglobulinokat termel, amellyel bevonja felszínüket. Ezt követően az ún. „kondicionáló” filmrétegben megjelennek olyan molekulák, amelyek részben töltésükkel, részben más módon (pl. fibronectin) megkötik a szabadon áramló baktériumokat (reverzibilis adhézió). Az így megkötött baktériumok egy speciális poliszacharid mátrixot ún. glikokalixot termelnek, amelybe beágyazódnak (irreverzibilis adhézió – „base film”) és egymással kapcsolatot tartva mikrokolóniákban élnek. Ezt a komplex réteget nevezzük biofilmmek. A folyamat során a baktériumok fenotípus változáson mennek keresztül, így minden tekintetben eltérnek a szabadon áramló ún. „planktonikus” formáktól, amely magyarázhatja az antibiotikumokkal szembeni eltérő érzékenységet is. A biofilm felszíni rétegébe („surface film”) újabb baktériumok kötődhetnek, amelynek eredményeként a biofilm fokozatosan növekszik és vastagszik (1., 2. ábra).

Elsősorban ureáztermelő baktériumok jelenléte mellett, a lúgos vegyhatású vizeletből (pH 7) magnézium, kalcium, foszforionok rakódhatnak le a biofilm felszíni rétegébe és a növekvő mennyiségű ammóniummal, struvit (magnézium ammónium foszfát) vagy karbonát apatit (kalcium-foszfát) követ képezhetnek. A kezdetben csak inkrustáció formájában megjelenő infekciós eredetű kő a katéter külső, illetve belső felszínén is kialakulhat (3., 4. ábra). A külső, leggyakrabban a ballon környékén kezdődő kövesedés a katéter eltávolításakor okozhat hólyagnyálkahártya, illetve húgycsősrülést, míg az intraluminális rövid időn belül a katéter teljes elzáródásához, ezáltal obstrukcióhoz és ennek jól ismert szövődményeihez (pyelonephritis, septicémia, sokk) vezethet. Irodalmi adatok szerint nincs szignifikáns összefüggés a katéter elzáródásáig eltelt idő tekintetében a beteg neme, kora, mentális állapota, illetve a vizelet K, Cl,



3. ábra: Inkrusztált katéter külső felszíne, elektronmikroszkópos kép

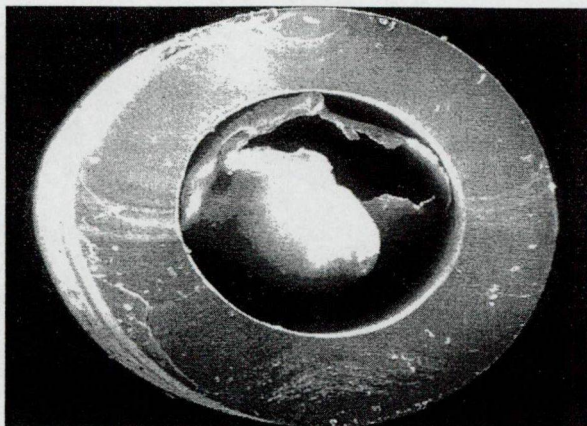
és húgysavtartalma között. Az általános hiedelemmel ellentétben a katéter anyaga (pl. szilikon) sem befolyásolja jelentősen a proteus spp. okozta katéter-elzáródás gyakoriságát (egyedüli bíztható hosszú távú eredmény a heparinnal fedett idegentestek esetén). Ezzel ellentétben a vizelet vegyhatása, Mg, foszfát és az ureáztermelő baktériumok jelenléte között jelentős a kapcsolat.

A húgyúti idegentestek bakteriális következményei

- Rövid ideig tartó viselésük leggyakrabban csak aszimptomatikus bakteriuriával jár, amely a katéter eltávolítása után spontán megszűnik. Antibiotikum adása ritkán, elsősorban magas rizikójú betegcsoportban jöhet számításba.
- Katéterláz elsősorban tartós viselés esetén jelentkezhet, de a láz hátterében legtöbbször bacteriaemiával (44%-ban) járó szövődmények állnak (urethritis, prostatitis, epididymitis, pyelonephritis, szepszis).

A bakteriális szövődmények megelőzésének lehetőségei

- Akkor katéterezzünk, ha az abszolút indokolt. Kényelmi célból soha ne alkalmazzuk! A katéterezést szigorú aszeptikus körülmények mellett kell elvégezni.
- Fontos a steril zártrendszerű drenázs folyamatos fenntartása.
- A katéter bedugása kerülendő, maximum a gyűjtőzsák cseréjének időtartamára jön szóba.
- Törekedjünk a folyamatos áramlás biztosítására a szintkülönbséges drenázs létrehozásával (a gyűjtőzsák soha ne kerüljön a hólyag magasságába, vagy a fölé).
- A megfelelő diurézis is akadályozza az aszcendáló fertőzést.
- Erőltetett katéterezés, illetve eltávolítás súlyos szövődményekhez vezethet (vérzés, szepszis, stb.)
- A katétercsere időpontjában az álláspont nem egységes. Az ideális csere időpontja az irodalmi adatok szerint 4-5 hét. A szilikon katéterek a húgycső irritáció, illetve a biofilm képződés tekintetében kis előnyt jelenthetnek, de az átlagnál hosszabb ideig történő viselésük nem javasolható (pl. Proteus spp. infekció).



4. ábra: Inkrusztált katéter belső felszíne, elektronmikroszkópos kép

- A meatus környékének Betadine oldattal történő tisztítása (férfiaknál napi 1, míg nők esetén napi 2 alkalom) rövid tartamú állandó katéter viselés esetén csökkentheti az infekció kialakulásának veszélyét.
- Bár az obstrukció kialakulásának szempontjából a katéter belső és oldalsó járatának átmérője a legfontosabb tényező, mégis a katéter méretének indokolatlan növelése (katéter vezetése ellenére a katéter melletti szivárgás, vizeletfolyás, amely leggyakrabban hólyagtenezmus következménye) az urethra iszkémiájához, váladékretenciához, következményes urethritishez vezethet.
- A vizeletsavanyítók szerepköre lényegesen csökkent, egyrészt mellékhatásaik miatt, másrészt mivel csupán csak átmeneti pH javulást eredményeznek. Az ureáz inhibitorok is csak átmeneti eredményt adnak a magas intolerabilitás mellett (22%).
- Az állandó katéter végleges eltávolítása előtt vizelettenyésztést és antibiotikum érzékenységi vizsgálatot kell végezni. Tartós viselőknél 2-3 havonta ajánlatos a mikrobiológiai vizsgálat az esetleges ureáztermelő bakteriális infekció kizárása miatt, másrészt fontos támpont lehet a tünetes ÚTI kezelésénél.
- A szuprapubikus katéter (epicystostomia) a bakteriuria tekintetében hosszú távon nem jelent előnyt, viszont viselése kényelmesebb és a fellépő szövődmények aránya (prostatitis, urethritis, stb.) alacsonyabb, így a tartós AK-ek egyik alternatívája. Rövid viselés (4-6 hét) esetén bizonyos esetekben, pl. traumás húgycsősérülés feltétlen előnyt élveznek.

A katéterrel kapcsolatos bakteriuriák, bacteriaemiák kezelése

Egyszeri katéterezéshez rutinszerű antibiotikum adása nem indokolt, sőt a rezisztencia kialakulása miatt hátrányos. Csak tüneteket okozó (láz, hidegrázás, pyelonephritis, prostatitis, urethritis) húgyúti fertőzés esetén alkalmazhatók. Az antibiotikumok

hólyagba történő befecskendezése csak átmenetileg csökkenti a kórokozók szaporodását, viszont a zártrendszer sorozatos megnyitása miatt a fertőzési veszélyt lényegesen növeli. Az aszimptomatikus bakteriuria általában nem kezelendő, de *Proteus* spp., *Serratia marcescens* infekció esetén a kezelés mérlegelendő, hiszen ezek a törzsek sokkal gyakrabban okoznak szövődményt (elzáródás, bacteriaemia, szepszis). Ilyenkor a katétercsere mellett hasi UH-vizsgálat is ajánlott az infekciós kövek kizárása miatt. Igen magas rizikójú betegek esetén a katétercsere időszakában a 3 napos profilaktikus antibiotikus kezelés elfogadott (1 nap előtte, a katétercsere napján és még 1 nappal utána).

Az állandó katéter eltávolítása után minden szignifikáns bakteriuria kezelendő, 4-6 napos antibiotikum kezelés rendszerint elegendő.

Az antibiotikum választás tekintetében a kórokozók érzékenysége mellett a biofilmre kifejtett hatásukat is figyelembe kell vennünk, habár tudjuk, hogy képződésüket hosszú távon lényegesen nem befolyásolják. A béta-laktám antibiotikumok elsősorban a növekedésben lévő ún. „fiatal” biofilmek képződését, illetve terjedését gátolhatják meg. Ezzel szemben a fluorokinolonok (ofloxacin, ciprofloxacin és a levofloxacin) jó penetrációs készségük miatt hatékonyak mind a „fiatal”, mind az „idősebb” biofilmek esetén, sőt az antibiotikum abbahagyás után, még sokszor 1-2

hétig is kimutathatók a biofilmben. A húgyúti idegentestek esetén gyakrabban találkozunk Gram-pozitív kórokozók (enterococcus spp. 10-20%), így a terápia kiválasztásánál ezt is mérlegelnünk kell (levofloxacin, amoxicillin + klavulánsav).

NUTI-val kapcsolatos adatok hazánkban csak elvétve állnak rendelkezésre, de az európai nagy multicentrikus vizsgálatok eredményei mindenképpen elgondolkasztóak, mind a helyes antibiotikum-politika, mind a húgyúti idegentestekkel kapcsolatos infekciók megelőzése és kezelése terén. Az eredményes kezelés nemcsak a rendelkezésre álló gazdag antibiotikum kínálat, hanem a kórkép tényekre alapozott kezelési elveinek ismeretét is megkívánja.

Irodalom: 1. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, et al. Guidelines on urinary and male genital tract infections. European Association of Urology 2001. – 2. Matsumoto T, Takahashi K, Manabe N. Urinary tract infection in neurogenic bladder International Journal of antimicrobial agents 2001; 17 (4): 293–9. – 3. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. International Journal of antimicrobial agents 2001; 17 (4): 299–305. – 4. Choong S, Wood S. Catheter associated urinary tract infection and encrustation. International Journal of antimicrobial agents 2001; 17 (4): 305–315. – 5. Tenke P, Szalka A, Mészner Zs. Húgyúti infekciók. Terápiás és diagnosztikus irányelv. Magyar Urológia 2002; 4:



MONURAL®

fosfomycin trometamol

Az

akut cystitis

egyszerű és

hatékony

kezelése

EGYSZERŰEN ALKALMAZHATÓ

- egyetlen dózis
- maximális compliance

HATÉKONYSÁGÁT KLINIKAI VIZSGÁLATOK IGAZOLJÁK

- gyors baktériumölő hatással (2 óra) rendelkezik
- hatása 3 napon át tart
- a 3-7 napos kezelésekhöz hasonló hatású
- alacsony rezisztencia

ALKALMAZÁSA BIZTONSÁGOS

- jól tolerálható
- nem okoz fényérzékenységet
- nincs központi idegrendszeri mellékhatás

A TÁRSADALOMBIZTOSÍTÁS ÁLTAL TÁMOGATOTT GYÓGYSZER.

További információért kérjük olvassa el a 10.066 41/95 OGYI-eng. számú alkalmazási előíratot.



Zambon Hungary
GYÓGYSZERKEPVESELET

Zambon Hungary
GYÓGYSZERKEPVESELET

VIII.

¹Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház, Urológiai Osztály, Budapest
(igazgató: Kisbenedek László dr.)

²Department of Urology, Thermenklínium Baden, Austria

³Cardiff School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, Wales

⁴Semmelweis Egyetem, II. Kórbontani Intézet, Budapest
(intézetvezető: Schaff Zsuzsa dr.)

⁵Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged
(intézetvezető: Nagy Erzsébet dr.)

A heparinos felületkezelés megakadályozza a biofilm képződését a húgyúti idegentestek felszínén

Tenke Péter dr.¹, Claus R. Riedl dr.², David Stickler dr.³, Jäckel Márta dr.⁴,
Nagy Erzsébet dr.⁵, Bálint Péter dr.⁵

ÖSSZEFOGLALÁS: Az endourológia fejlődésnek köszönhetően a húgycsőkatétereken kívül egyre nagyobb számban kerülnek egyéb idegentestek is a húgyutakba, amelyeken biofilm képződhet. A biofilmben élő baktériumok az antibiotikumokra kevésbé érzékenyek. További problémát jelent, hogy a húgyutakba helyezett idegen anyagokon inkrustáció indul el következményes obstrukcióval. Számtalan próbálkozás mellett az egyik legígéretesebb biofilmképződést megakadályozó lehetőség, az adhézio ellenes felületek létrehozása, mint, pl. a heparinnal történő fedés. Igaz, hogy a heparin-bevonatú stentek drágák, mégis költség-hatékonyak. Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a heparin-bevonatú katéterek 6-12 hónapos viselés során is ellenállnak az inkrustációnak, illetve a biofilm képződésnek mind *in vitro*, mind *in vivo*.

HEPARIN COATING SURFACE PREVENTS BIOFILM FORMATION ON UROLOGIC DEVICES

SUMMARY: In the process of endourological development a variety of foreign bodies have been invented besides bladder catheters, on which biofilm can be formed. Bacteria in the biofilm are less susceptible to antibiotics. An additional problem of medical biomaterials in the urinary tract environment is the development of encrustation and consecutive obstruction. The most promising prevention strategy for bacterial biofilms is the production of materials with anti-adhesive surfaces such as heparin. Although heparin-coated ureteral stents are expensive, they justify their cost. Our studies show that devices of this kind are protected against incrustation and biofilm formation for a longer period: 6 to 12 months, both *in vitro* and *in vivo*.

KEY WORDS: biofilm formation, antimicrobial susceptibility, incrustation, obstruction, heparin coating.

A biofilm képződése

A kórokozók megtapadása és biofilm formájában történő növekedése a szervezet számára idegen képletek felszínén a természetben létrejövő jelenség. Az emberi szervezetbe behelyezett idegentestek közül a húgyúti katéterekkel találkozhatunk leggyakrabban, de az endourológia fejlődése során mind nagyobb számban kerülnek egyéb idegentestek is (kettős J katéterek, nefrosztómák, uréterkatéterek, prosztata sztentek, implantátumok, stb.) a húgyútakba (1). A velük kapcsolatos fertőzés az egyik leggyakoribb noszokomiális infekció, amelynek mortalitása magas. Mindezek alapján érthető, hogy a biofilmképződés, illetve a következményes inkrusztáció megelőzése az urológia egyik legsarkalatosabb problémája.

A biofilm képződésének mechanizmusa

A biofilmképződés pontos folyamata, a fertőzésekre kifejtett hatása és ezek klinikai lefolyása még nem igazán ismert. A biofilm lényege a mikroorganizmusok és extracelluláris termékeinek olyan felszaporodása, amikor azok szerkezetileg lépnek kapcsolatba az adott felszínnel.

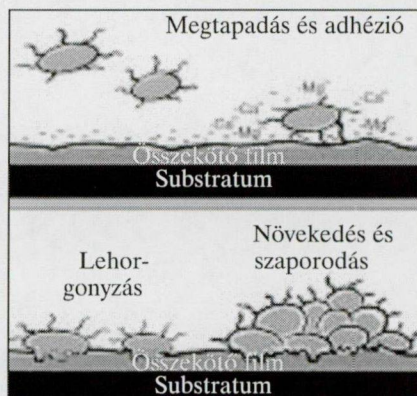
A biofilm képződése általában három lépésből áll (1. ábra) (2–8):

1. a gazdaszervezet által képzett film lerakódása az idegentesten (conditioning film);
2. mikroorganizmusok megtapadása (depozition), majd adhéziója és lehorgonyzása a felszínen exopolimerek termelésével (anchoring);
3. a mikroorganizmusok növekedése, szaporodása és terjeszkedése (growth and multiplication).

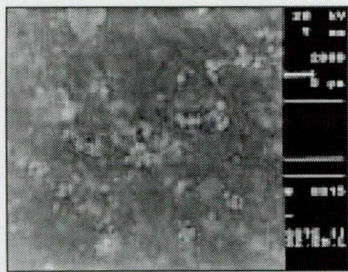
A különböző idegentesteket a szervezet megpróbálja „humanizálni”, így albumint, fibrinogént, kollagént és immunglobulinokat termel, amellyel bevonja felszínüket. A kondicionáló film nem fedi be teljesen az idegentest felszínét, inkább hálószerű burkot képez (9). Ezt követően az ún. „kondicionáló” filmrétegben olyan molekulák jelennek meg, amelyek részben töltésükkel, részben más módon (pl. fibronectin) képesek a felszínhez kötni a szabadon áramló baktériumokat (reverzibilis adhézió). Valószínűleg számtalan faktor befolyásolja a bakteriális megtapadást a felületen, mint (4, 5):

- az idegentest,
- a baktérium felületi tulajdonságai és a mikroorganizmus virulenciája, illetve
- az aktuális klinikai állapot.

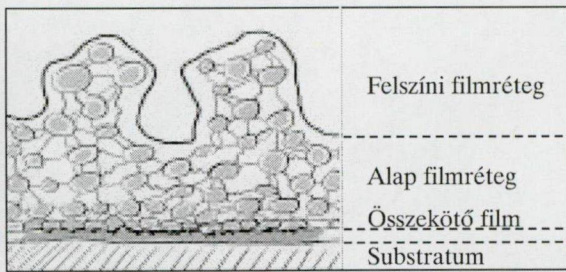
Az így megkötött baktériumok fokozzák a specifikus adhéziós génjeik aktivációját követően egy speciális poliszacharid mátrixot ún. glycocalyxot termelnek, amelybe beágyazódnak. A folyamat során a baktériumok fenotípus változáson mennek keresztül, így minden tekintetben eltérnek a szabadon áramló ún. „planktonikus” formáiktól. Ezzel a biofilm képződésének reverzibilis megtapadásos fázisa irreverzibilissé válik. A baktériumok glycocalyx mátrixon belüli



1. ábra: A biofilm képződésének három lépése



2. ábra: Mikrokolóniák REM képe uréter sztent felszínén



3. ábra: A biofilm rétegei

szaporodása kis mikrokolóniákat, ezeknek összenövése pedig, nagy koherens biofilmet eredményez (2. ábra). A biofilm felszíni rétegébe („surface film”) újabb baktériumok kötődhetnek, amelynek eredményeként a biofilm fokozatosan növekszik és vastagszik. A biofilm lényegében három rétegből áll (3. ábra) (2, 4, 6, 8):

1. összekötő film, amely a szövet vagy idegentest felszínéhez tapad (conditioning film),
2. a biofilm alapja, amely mikroorganizmusok sűrű tömegéből áll (base film), és
3. a külső felületi film, amihez a planktonikus mikroorganizmusok kapcsolódni tudnak, illetve leszakadhatnak és szabadon áramolhatnak a környezetbe (surface film).

A biofilm antibiotikum érzékenysége

A biofilmben élő baktériumok fenotípusa és tulajdonsága teljesen eltér a planktonikus szabadon úszó fajtáitól. A hagyományos mikrobiológiai vizsgálat során (pl. vizelettenyésztés) csak a szabadon úszó baktériumokat igazolhatjuk, melyek teljesen különböznek a biofilmben élő társaiktól (2, 4, 10). A biofilmekkel kapcsolatos infekciók sikertelen antimikróbás kezelésének hátterében több mechanizmusnak tulajdonítanak szerepet (2–4, 6–8, 11, 12):

- Általában a biofilmben zárt mikroorganizmusok sokkal lassabban nőnek, mint planktonikus társaik. Ennek hátterében valószínűleg a csökkent tápanyag és oxigénellátottság áll, amely csökkent metabolikus aktivitást eredményez. A tápanyagok diffúziójának korlátozottsága térbeli növekedési eltérést eredményez, így a gyorsabban növekvő, életképes baktériumok felszínesebben, míg a lassabban növekvő kevésbé életképesek pedig mélyebben helyezkednek el. Ez a mechanizmus vezethet egy sokkal kevésbé érzékeny genotípus szelektálódásához és egy rezisztens populáció kialakulásához. Mindezekon kívül a lassabban szaporodó baktériumok alig termelnek antibiotikumokat kötő fehérjéket, amelyek szintén hozzájárulnak a szerek hatástalanságához.
- A biofilm mátrix gyakran késlelteti vagy meggátolja az antibiotikum molekula diffúzióját a film mélyebb rétegeibe (extrinszik rezisztencia).
- A biofilmben levő baktériumok fenotípusa különbözik a planktonikus társaiktól és a biofilmben számos olyan gén aktiválódik, amelyek révén a baktériumok megváltoztatják külső felszínüket és ezáltal antibiotikum érzékenységüket (intrinszik rezisztencia). Úgy gondoljuk, hogy ez a fenotípus változás lényegesebb tényező az antibiotikum rezisztencia kialakulása tekintetében, mint az előbb említett extrinszik rezisztencia mechanizmusok (biofilm mátrix, glycocalix).
- A biofilmben levő baktériumok rendszerint képesek túlélni az ugyanazon törzs, de planktonikus formáit elpusztító antibiotikum koncentráció 1000-1500-szorosát.

A biofilm infekció kezelése

Fontos kérdés, hogy húgyúti idegentestek mellett fennálló infekció esetén mennyire hagyatkozhatunk a vizelettenyésztés eredményére, amikor tudjuk, hogy a tenyészet a planktonikus baktériumokból származik, ezek pedig jelentősen különböznek a biofilmben élő társaiktól. A krónikus bakteriális infekciónál tapasztal sikeretelenség hátterénél az előbb említetteket is figyelembe kell venni.

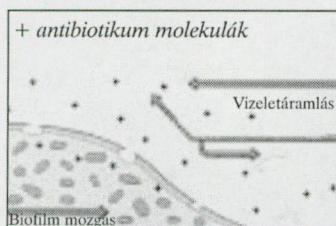
Az antibiotikus kezelés elsősorban csak a fiatal biofilmek (>24 óra) esetén járhat eredménnyel (2, 4, 5, 13, 14). Ha a biofilm már rögzült, az idegentestet el kell távolítani a fertőzés eredményes kezelése érdekében. *Wollin* vizsgálatai azt igazolták, hogy a ciprofloxacín és az ofloxacín a vizeletben igen gyorsan ér el magas koncentrációt, képes behatolni a kondicionáló filmrétegbe, valamint a sztent felületére és már igen kis koncentráció esetén (>1 ng/ml/cm idegentest) is jelentősen csökkenti a bakteriális megtapadást (5, 10, 15–17). Más vizsgálatok is megerősítették, hogy a ciprofloxacín és az ofloxacín rövid ideig képes megakadályozni a mikroorganizmusok adhézióját és a következményes biofilm képződését (1, 13–18, 21). *Goto és mtsai.* kimutatták, hogy más gyógyszerek, mint a trimetoprim-szulfametoxazol, a tobramycín a fluorokinolonokhoz képest kevésbé hatásos a biofilmképződés gátlása terén (5, 10). A béta-laktám antibiotikumok elsősorban a növekedésben lévő biofilmek képződését, illetve terjedését gátolhatják meg. Ezzel szemben a fluorokinolonok (pl. ofloxacín, levofloxacín, ciprofloxacín) jó penetrációs képességük miatt hatékonyak mind a „fiatal”, mind az „idősebb” biofilmek esetén, sőt az antibiotikum abbahagyás után, még sokszor 1–2 hétig is kimutathatók a biofilmben. A húgyúti idegentestek esetén gyakrabban találkozunk Gram-pozitív kórokozók (enterococcus spp. 10–20%), így a terápia kiválasztásánál ezt is mérlegelnünk kell (levofloxacín, amoxicillin + klavulánsav).

Kumon szerint jelenleg a fluorokinolon és makrolid vagy fosfomicin kombinációs kezelés a legígéretesebb stratégia (2, 4, 13, 22). A legtöbb kutató álláspontja szerint az antibiotikumok csak lassítani tudják a biofilmképződést a planktonikus védtelen baktériumok eliminálásával, metabolikus aktivitásuk csökkentésével, illetve megállításával (4. ábra) (2, 8, 10, 14). Mindezek ellenére akut, lázas állapotnál, ahol biofilm infekció is felmerül, az antibiotikus kezelés helyes és alapvető, mivel a planktonikus és nem a biofilmben élő baktériumok felelősek a lázas állapotért (2).

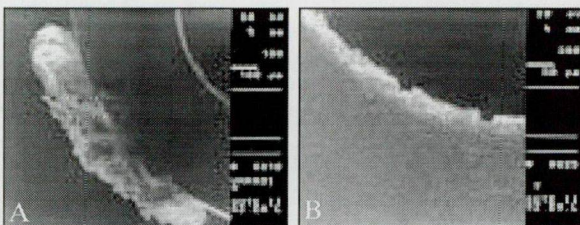
Biofilm a húgycsőkatéteren, kettős J sztenteken, illetve nefrosztómákon

A húgyútakba helyezett idegentestek infekciójának végső és kedvezőtlen eseménye az inkusztáció, amelynek következménye az elzáródás. Ha a katéteres vagy sztentelt húgyúti rendszer ureázt termelő baktériummal, mint pl. *Proteus mirabilis*-

4. ábra: Antibiotikum hatása a biofilm képződésére



5. ábra: A: Biofilmképződés a katéter külső felszínén. B: Biofilmképződés a katéter belső felszínén



sal fertőződik, az idegentesten képződő biofilm kifejezetten problémássá válik. Ezek a mikroorganizmusok kolonizálják a katéter felszínét, majd gyorsan biofilmet képeznek egy kifejezetten adhezív poliszacharid mátrixban (5.a, b ábra). A bakteriális ureáz ammóniát hasít le az ureából, amely megemeli a vizelet és a biofilm pH értékét. Ez az alkalikus környezet ideális a magnézium-ammónium-foszfát (struvit) és a kalciumfoszfát (hidroxipatit) kristályok sejt körüli organikus mátrixban történő lerakódásához. Ez az inkusztációs folyamat végül is a katéter elzáródásához vezet (16, 19, 23–26). A gyakorlati tapasztalatok és a laboratóriumi vizsgálatok is azt igazolják, hogy a jelenleg forgalmazott összes katéter típus hajlamos a gyors inkusztációra, illetve következményes elzáródásra *P. mirabilis* infekció esetén (23, 27, 28). A külső, leggyakrabban a ballonn környékén kezdődő kövesedés a katéter eltávolításakor okozhat hólyagnyálkahártya, illetve húgycsőszűkület, míg az intraluminális rövid időn belül a katéter teljes elzáródásához, ezáltal obstrukcióhoz és ennek jól ismert szövődeményeihez (pyelonephritis, septicémia, sokk) vezethet (12, 29, 30, 35). Sajnálatos módon az eddigi próbálkozások (katétercserék, a katéter fajtájának, méretének változtatása, forszírozott folyadékbevitel, áfonya juice fogyasztás, a katéter és hólyag öblítése savas, antiszeptikus vagy sóoldattal), amelyek a katéter-elzáródások megelőzésére irányultak nem jártak nagy sikerrel (33). Mindezek alapján napjaink egyik legégetőbb problémája egy olyan anyag, vagy eljárás kifejlesztése mely megakadályozza a biofilmképződést és az inkusztációt. Számtalan próbálkozás történt, mint például (2, 6, 7, 13, 26, 28, 34, 35):

- szabályozható felszabadulású antibiotikum vagy antiszeptikus anyagok (minociklin, rifampicin, gentamycin, nitrofurantoin) felvitele az idegentest felszínére,
- nehézfémekkel történő bevonás (pl. ezüst),
- a felület töltésének, víztaszító, illetve vízkötő tulajdonságának változtatása, vagy önmagukban antimikrobás aktivitású, vagy
- adhézió ellenes felület létrehozása (mint pl. a heparin- vagy foszforilkolinnal történő fedés).

Heparinnal fedett idegentestek

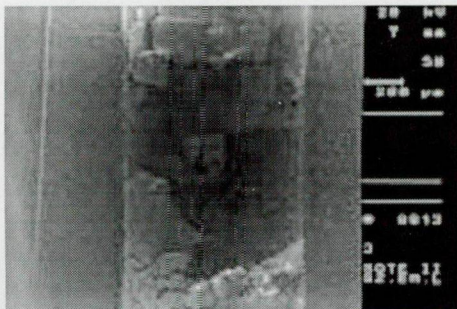
A heparin trombozisz gátló tulajdonsága, erős elektronegativitása miatt, minden sejtes elemet taszít, ideális anyagnak tűnik az idegentestek kolonizációjának, biofilm képződésének és inkusztációjának megakadályozása szempontjából. 1987-ben *Ruggieri és társai* kimutatták, hogy 90%-kal csökkenthető a húgyúti katétereken a bakteriális adherencia a húgyúti katétereken heparinbevonat esetén (36). *Hildebrandt* in vitro kísérleteivel igazolta, hogy a heparinfedés csökkenti az inkusztáció mértékét (37).

In vitro kísérlet

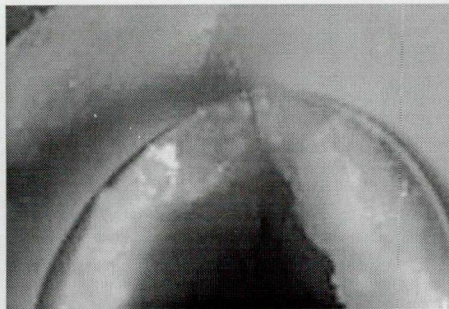
MÓDSZER

In vitro körülmények között három katéter típus inkusztációját vizsgáltuk „katéterezett hólyag” modellben, állandó katéteres betegből izolált *Proteus mirabilis* infekció mellett.

A vizsgálat során 14 Ch-es állandó katétert helyeztünk be, aszeptikus körülmények mellett, a 200 ml-es üvegedény alján elhelyezkedő szilikon csövön keresztül 37°C-on („katéterezett hólyag”) (28). A katéter ballont vízzel felfújtuk, csörgásmentes helyzetben rögzítettük, elvezető csővel és katéter zsákkal kötöttük össze. Az így



6. ábra: Inkrusztáció REM képe hidrofil-bevonatú uréter sztent esetén 3 hetes viselést követően



7. ábra: Heparin-bevonatú sztentet elzáró gél jellegű anyag, amely a heparinréteg leválásának a következménye

kialakított rendszeren keresztül, sterilen gyűjtött humán vizeletet áramoltattunk infúziós pumpa segítségével úgy, hogy a gyűjtőrendszerben kb. 30 ml vizelet maradjon vissza a katéter felső nyílása felett. Ezt követően standardizált *P. mirabilis* törzset inokuláltunk a rendszerbe egy óra adhéziós idővel, majd 1/2 ml/perc sebességgel elindítottuk a vizeletáramlást. A vizsgált három katéter típus közül az egyik hidrofil-bevonatú latex, a másik szilikon, míg a harmadik heparinnal fedett szilikon volt. A vizsgálatot a katéter teljes elzáródásáig folytattuk, majd az inkrusztáció mértékét elektronmikroszkóppal (REM) határoztuk meg a katéterek keresztmetszetében 1-4-10 cm és 30 cm-re végeiktől.

Eredmények

Az in vitro kísérlet eredménye a következő volt:

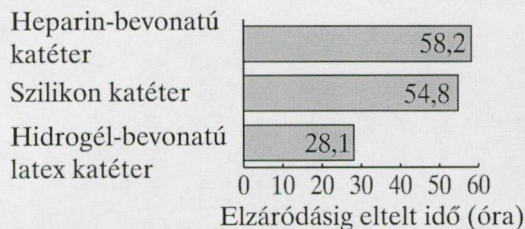
- mind a három típusú katéter *Proteus mirabilis* infekció esetén hajlamos az elzáródásra,
- nem észleltünk szignifikáns különbséget az elzáródásig eltelt idő tekintetében a szilikon és a heparin-bevonatú katéterek között,
- ezzel szemben szignifikáns különbség a hidrofil és a heparin-bevonatú katéterek között ($p=0,056$),
- inkrusztációt csak a hidrofil-bevonatú és a szilikon katétereknél lehetett megfigyelni, különösen a katéterek nyílásainál, illetve a ballonjaik körül (6. ábra). A heparinnal bevont katéterek esetén az elzáródást tiszta gél jellegű anyagtörmelék okozta (7. ábra).

Az 8. ábra a szilikon-, hidrofil- és heparin-bevonatú katéter elzáródásának idejét mutatja „katéterezett hólyag” in vitro vizsgálata során *P. mirabilis* infekció esetén.

Az inkrusztáció és a biofilmképződés in vivo vizsgálata heparin-bevonatú uréter sztentek és nefrosztómiás drének esetén

Betegek és módszer

A vizsgálatot 40 olyan beteg esetében végeztük, akiknél uréter obstrukció miatt uréter sztent felhelyezésre kényszerültünk. A betegek egyik felénél heparinnal bevont, míg másik felénél bevonatlan poliuretán (PUR) sztentet helyeztünk fel steril körülmények között, randomizált prospektív módon. A kettős J katétereket 2-6 hétig hagytuk fent, majd a steril eltávolítást követően elektronmikroszkóppal vizsgáltuk.



8. ábra: A szilikon-, hidrofíli- és heparin-bevonatú katéter elzáródásának ideje „katéterezett hólyag” in vitro vizsgálata során *P. mirabilis* infekció esetén

9. ábra: Heparin-bevonatú sztent REM képe 6 hetes viselést követően

Ezen kívül két állandó, kétoldali nefrosztómiás drént viselő betegnél, akik folyamatosan szenvedtek a rendszeres inkusztáció és a drén elakadása miatt, egyidőben egyik oldalra heparinnal bevont, míg a másik oldalra bevonatlan drént helyeztünk be és az előzőekhez hasonlóan vizsgáltuk az inkusztáció mértékét.

Eredmények

Elektronmikroszkópos vizsgálat során szignifikáns különbséget észleltünk a heparinnal bevont és a poliuretán uréter sztentek között mind a biofilmképződés, mind az inkusztáció tekintetében. Már 2 héttel a felhelyezést követően a PUR sztentek felszínén a biofilmképződés mellett kimutatni lehetett a megkezdett inkusztációt. Ezzel ellentétben a heparinnal bevont sztentek 6 hét után is inkusztáció mentesnek bizonyultak (9. ábra), míg minden bevonatlan PUR sztent esetében változó mértékű, de szignifikáns kövesedést lehetett igazolni. Hasonlóan nem alakult ki biofilm a heparin-bevonatú sztentek felszínén, míg a PUR sztentek 33%-ánál szignifikáns biofilmképződést észleltünk. A két nefrosztómiás betegnél a heparin-bevonatú drének a vizsgálat időtartama alatt (8 hét) nem záródtak el és a REM vizsgálat csak enyhe inkusztációt igazolt, míg a bevonatlan drének 2-3 hét között elzáródtak.

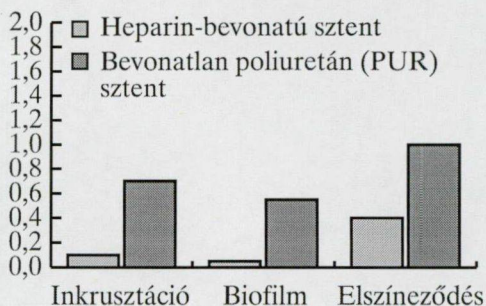
A 10. ábrát az inkusztáció, a biofilmképződés és a sztentek (heparin-bevonatú, PUR) elszíneződésének mértékét mutatja a vizsgált 6 hetes időszak alatt.

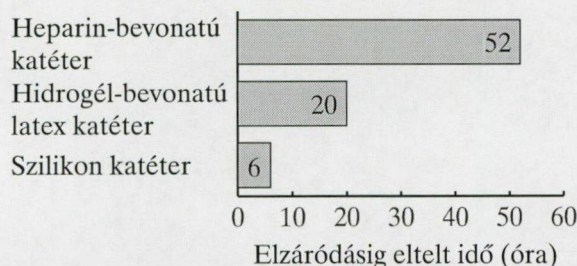
Heparinnal bevont uréter sztentekkel kapcsolatos eredmények tartós viselés esetén (6-12 hónap)

Betegek és módszer

10 betegnél (1. csoport), akik obstrukció miatt tartós uréter sztent viselésére kényszerültek (2 prosztatata, 4 hólyag, 2 nőgyógyászati daganat okozta obstrukció, 2 PU

10. ábra: Az inkusztáció, a biofilmképződés és a sztentek (heparin-bevonatú, PUR) elszíneződésének mértéke a vizsgált 6 hetes időszak alatt (0=nincs változás, 1=mérsékelt változás, 2=jelentős változás)





11. ábra: Ileum conduitokban a különböző uréter sztentek elzáródásáig eltelt idő

határ rendellenesség, azotémia, rossz általános állapot) heparinnal bevont 7 Ch-es uréter sztentet helyeztünk fel és átlagosan 7 hónapig hagytuk fent (6-8 hónap). Mind a tíz beteg bakteriuriás volt, hiszen már megelőzőleg is uréter sztenteket viseltek. A betegeknél havonta UH vizsgálatot és emellett vizelettenyésztést végeztünk. Az eltávolítást követően az uréter sztentek végeit tenyésztettük és a fennmaradó részt elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. Három invazív hólyagdaganat miatt cystectomián átesett és ileal conduit vizeletelterlésű rossz általános állapotú betegnél, anasztomózis szűkület miatt 1 évig hagytunk fent heparin-bevonatú 7 Ch-es ureter sztentet (2. csoport). A betegek követése az 1. csoporttal megegyező volt.

Eredmények

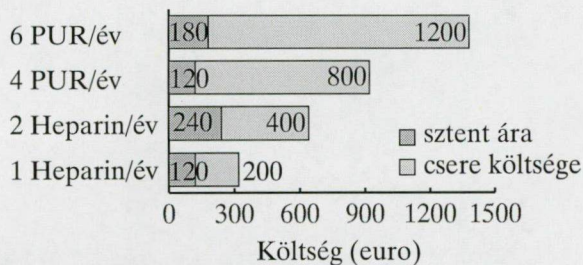
Az első csoportba tartozó 10 betegnél a vizsgálati idő alatt nem észleltünk obstrukcióra utaló UH-eltérést és nem alakult ki szimptomatikus húgyúti infekció sem.

Az eltávolítást követően elvégzett elektronmikroszkópos vizsgálat a sztentek 70%-ában semmilyen, míg 30%-ában csak minimális inkrusztációt igazolt. Hasonlóan a második csoportba sorolt három betegnél sem észleltünk elzáródást a megfigyelés 12 hónapja alatt és a sztentek is átjárhatók voltak az eltávolítást követően annak ellenére, hogy az idegentestek kifejezett infekciónak voltak kitéve. Ezen betegeknél a megelőző hidrofíln-bevonatú, illetve szilikon katéterek átlagban 5 hónap alatt elzáródtak (4-7 hónap) (11. ábra).

Megbeszélés

A heparinnal bevont uréter sztentek jelentősen drágábbak a hagyományos sztenteknél. Ha azonban a biztonságos fenntartási időt és ezáltal a szükséges csere procedurák gyakoriságának csökkenését is figyelembe vesszük, az összes költség alacsonyabb a heparinos sztenteknél, mint a hagyományosoknál. Heparinnal bevont sztentek ára általában négyszerese a nem bevontakénak. Ez az arány 2-3-szoros nefrosztómás drénnél és 5-6-szoros húgycső katéternél. Ha a ureter sztent cserélési procedúrájának az árát 200 euro körüli összegben állapítjuk meg (Európai Unió országai) a különböző típusú sztentek esetén a szükséges évenkénti ráfordítási költséget a 12. ábrában mutatom be.

Ha a hagyományos sztenteket kéthavonta cseréljük, akkor az évenkénti hatszori csere összköltsége 1380 euro (6 sztent darabonként 30 euro és a hatszori csereköltség), ha háromhavonként cseréljük ezen sztenteket akkor is az éves költség 920 euro. Ezzel szemben a maximálisan két alkalommal történő heparin-bevonatú sztent cseréjének évi összköltsége 640 euro (sztentek darabára 120 euro), évente egyszeri csere költsége csak 320 euro. Hasonló számítások végezhetők a nefrosztómás és húgycsőkatétereknél is.



12. ábra: Az Európai Unió országaiban a különböző típusú sztentek esetén a szükséges évenkénti költségkihatás

Következtetések

Mindezek alapján a heparinnal fedett urológiai idegentestek alkalmazása költség-hatékony, mivel erős felületi negatív töltésüknek köszönhetően ellenállnak az inkrusztációnak és a biofilm képződésének, csökkentve az elzáródás miatti szövődmények, a sürgősségi ellátások és az invazív beavatkozások számát.

A biofilm fejlődésének és funkciójának további kutatása igen fontos. Szükséges olyan mechanizmusok megtalálása, amelyek megakadályozzák a biofilmképződést és a katéter inkrusztációt. Még jobban meg kell ismerni a vizeletnek azokat a komponenseit, amelyek fontosak a biofilmképződés szempontjából. Tovább kell vizsgálni és megismerni a bioanyag felülete és a vizelet közötti kölcsönhatást, hogy a baktériumok megtapadásának megakadályozása érdekében mind előnyösebb bevonatokat készíthessünk. Tovább kell vizsgálni a baktériumok burkát és a biofilmben elhelyezkedő baktériumok anyagcseréjét, hogy minél hatékonyabb kezelést alakíthassunk ki. Tovább kell kutatni és megismerni a kérdést, hogy hogyan előzhetjük meg a biofilm kialakulását és ezáltal mérsékelhessük a biofilm okozta morbiditást és az ahhoz kapcsolódó jelentős költségeket.

A heparinos bevonás egy biztató lehetőség, de további fejlesztések vannak folyamatban a katéter anyagainak területén, a kolonizáció megelőzése céljából.

Irodalom

1. Reid G, Habash M. Oral fluoroquinolone therapy results in drug adsorption on ureteral stents and prevention of biofilm formation. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 317–320.
2. Biering-Sorensen F. Urinary tract infection in individuals with spinal cord lesion. *Current Opinion in Urology* 2002; 12: 45–49.
3. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *Brit J Urol* 2000; 86: 935–941.
4. Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 217–221.
5. Habash M, Reid G. Microbial Biofilms: Their development and significance for medical device-related infections. *J Clin Pharmacology* 1999; 39: 887–898.
6. Kunin CM, Chin QF, Chambers S. Formation of encrustations on indwelling urinary catheters in the elderly: a comparison of different types of catheter materials in „blockers” and „non-blockers”. *J Urol* 1987; 138: 899–902.
7. Liedl B. Catheter-associated urinary tract infections. *Current Opinion in Urology* 2001; 11: 75–79.
8. Reid G. Biofilms in infectious diseases and on medical devices. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 223–226.
9. Keane PF, Bonner MC. Characterization of biofilm and encrustation on ureteric stents in vivo. *Brit J Urol* 1994; 73: 687–691.
10. Goto T, Nakame Y, Nishida M, Oh Y. In vitro bactericidal activities of beta-lactamases, amikacin and fluoroquinolons against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in artificial urine. *Urology* 1999; 53: 1058–62.

11. Donlan RM. Biofilm formation A clinically relevant microbiological process. *Healthcare Epidemiology* 2001; 33: 1387–92.
12. Kunin CM. In urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Williams and Wilkins; 1997. p. 226–278.
13. Kumon H. Management of biofilm infections in the urinary tract. *World J Surg* 2000; 24: 1193–6.
14. Nickel JC, Downey J. Movement of *Pseudomonas aeruginosa* along catheter surfaces. *Urol* 1992; 39: 93–98.
15. Wollin TA, Tieszer C, Riddell JV. Bacterial biofilm formation, encrustation and antibiotic adsorption to ureteral stents indwelling in humans. *J Endourol* 1998; 12 (2): 101–111.
16. Desgrandshamps F, Moulinier F. An in vitro comparison of urease-induced encrustation of JJ stents in human urine. *Brit J Urol* 1997; 79: 24–27.
17. Goto T, Nakame Y, Nishida M. Bacterial biofilms and catheters in experimental urinary tract infection. *Int of Antimicrob. Agents* 1999; 11: 227–231.
18. Kumon H, Hashimoto H. Catheter-associated urinary tract infections: impact of catheter materials on their management. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 4: 311–16.
19. Morris NS, Stickler DJ, McLean RJ. The development of bacterial biofilms on indwelling catheters. *World J Urol* 1999; 17: 345–350.
20. Reid G, Potter P, Dalenay G, et al. Ofloxacin for treatment of urinary tract infections and biofilms in spinal cord injury. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 4: 305–7.
21. Shigeta M, Komatsuzawa H, Sugai M, et al. Effect of the growth rate of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on the susceptibility to antimicrobial agents. *Chemotherapy* 1997; 43: 137–141.
22. Tsukamoto T, Matsukawa M, Sano M, et al. Biofilm in complicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 233–236.
23. Choong S, Wood S. Catheter associated urinary tract infection and encrustation. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 305–10.
24. Sofer M, Denstedt JD. Encrustation of biomaterials in the urinary tract. *Current Opinion in Urology* 2000; 10: 563–69.
25. Mobley HLT, Warren JW. Urease-positive bacteria and obstruction of longterm urinary catheters. *J Clin Microb* 1987; 25: 2216–2217.
26. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 299–303.
27. Bull E, Chilton CP, Gould CAL, et al. Single-blind, randomised, parallel group study of the Bard Biocath catheter and a silicone elastomer coated catheter. *Brit J Urol* 1991; 68: 394–9.
28. Morris NS, Stickler DJ, Winters C. Which indwelling urethral catheter resists encrustation by *Proteus mirabilis* biofilms? *Brit J Urol* 1997; 80: 58–63.
29. Kunin CM. Detection, prevention and management of urinary tract infections. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1987. p. 245–249.
30. Warren JW, Muncie HL, Hebel JR, et al. Long-term urethral catheterization increases risk of chronic pyelonephritis and renal inflammation. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 1286–1290.
31. Cools HJM, Van der Meers JWM. Restriction of long-term indwelling urethral catheterisation in the elderly. *Brit J Urol* 1986; 58: 683–688.
32. Gelliffe KA. The characteristics and management of patients with recurrent blockage of long-term catheters. *J Adv Nursing* 1994; 20: 140–149.
33. Capewell AE, Morris SL. Audit of catheter management provided by district nurses and continence advisors. *Brit J Urol* 1993; 71: 259–264.
34. Stickler DJ, Morris NS, Williams TJ. An assessment of the ability of a silver-releasing device to prevent bacterial contamination of urethral catheter drainage system. *Brit J Urol* 1996; 78: 579–588.
35. Stickler DJ, Zimakoff J. Complications of urinary tract infections associated with devices for long-term bladder management. *J Hosp Inf* 1994; 28: 177–194.
36. Ruggieri MR, Hanno PM, Levin RM. Reduction of bacterial adherence to catheter surface with heparin. *J Urol* 1987; 138: 423–6.
37. Hildebrandt P, Rzany A, Bolz A, et al. Immobilisiertes Heparin als Inkrustationsresistenz-Beschichtung auf urologischen Implantaten. *Biomed Techn* 1997; 42: 123–24.

IX.



Review

Sexually Transmitted Diseases (STDs)—A Synoptic Overview for Urologists

Peter Schneede^{a,*}, Peter Tenke^b, Alfons G. Hofstetter^a,

Members¹ of the Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU)

^aDepartment of Urology, University of Munich, Marchioninstr. 15, D-81377 Munich, Germany

^bJohn Ferenc Del-Pesti Korház, Köves utca 2–4, H-1204 Budapest, Hungary

Accepted 4 April 2003

Abstract

The classical bacteria that cause venereal diseases, e.g. gonorrhea, syphilis, chancroid and inguinal granuloma only account for a small proportion of all known STDs today. Other bacteria and viruses as well as yeasts, protozoa and epizoa must also be regarded as causative organisms of STD. Taken together, all sexually transmitted infections (STI) comprise more than 30 relevant STD pathogens. However, not all pathogens that can be sexually transmitted manifest diseases in the genitals and not all infections of the genitals are exclusively sexually transmitted. Concise information and tables summarising the diagnostic and therapeutic management of STDs in the field of Urology allow a synoptic overview and are in agreement with recent international guidelines of other specialities. Special considerations (i.e. HIV infection, pregnancy, infants, allergy) and recommended regimens may be looked up here.

© 2003 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: STD; Viruses; Bacteria; Epizoa; Protozoa; Guidelines

1. Definitions and classification

STDs can be categorized as today curable and incurable. The common curable STDs are gonorrhea, chlamydial, mycoplasmal and ureaplasma infections, syphilis, trichomoniasis, chancroid, lymphogranuloma venereum and donovanosis. Even STDs caused by yeast, protozoa and epizoa can be cured. The STDs that are preventable but not curable are the viral STDs and include human immunodeficiency virus (HIV), human papillomavirus (HPV), hepatitis B/C virus (HBV, HCV), cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus (HSV).

Only those genital infections which are indeed transmitted exclusively sexually will be dealt with below.

Other pathogens that lead to organ manifestations classified under other specialities can merely be mentioned briefly in terms of their sexual transmissibility and co-morbidity. With regard to further details on these pathogens, the reader should refer to guidelines from appropriate specialist societies [11,15,17–22] and internet links [1–9]. Clinical pictures such as urethritis, genital ulcers, prostatitis, and epididymitis that can be caused by various STD pathogens in men will not be treated in this overview.

The following STDs in the field of Urology will be dealt with in a synoptic overview in groups and tables:

- Bacterial STDs
 1. Syphilis
 2. Gonorrhea
 3. Chancroid
 4. Donovanosis/granuloma inguinale
 5. Lymphogranuloma venereum
 6. Chlamydial, mycoplasmal and ureaplasma urethritis

* Corresponding author. Tel. +49-89-7095-2971;

Fax: +49-89-7095-8890.

E-mail address: peter.schneede@uro.med.uni-muenchen.de (P. Schneede).

¹ See Appendix A.

- Viral STDs
 1. HPV lesions
 2. Genital herpes
 3. Mollusca contagiosa
- STDs caused by protozoa and epizoa
 1. Trichomoniasis
 2. Phthirus pubis crab infestation
 3. Sacroptes scabiei infestation

2. Images of the STDs

Information and images of the STDs are provided by the Dermatology Online Atlas and may be looked up there (http://www.dermis.net/index_d.htm).

3. Bacterial STDs (Table 1)

3.1. Syphilis

Syphilis is one of the oldest and most infectious systemic STDs, particularly in its primary and secondary stages. Unless treated, the infection will progress through a series of stages, during which its symptoms often mimic those of other diseases and make diagnosis difficult. There is a close interrelationship of syphilis and HIV infection, presenting high prevalence rates for both in commercial sex workers, drug addicts, particularly in developing countries.

3.2. Gonorrhea

An annual incidence of approximately 62 million new cases world-wide of gonorrhea is estimated, with the greatest number in South and South-East Asia, followed by sub-Saharan Africa. A significant proportion of infected people (up to 80% among women, 10% among men) are asymptomatic. Co-infections with chlamydia and other STDs are very common and must be specifically looked for in diagnostic investigations.

3.3. Chancroid

Poor understanding of the epidemiology and natural history of the disease and the absence of a good lab test make it difficult to undertake prevalence studies and to estimate prevalence and duration of infection. It is estimated that there are approximately 7 million new cases of chancroid annually. The incidence of chancroid varies greatly between countries and regions.

3.4. Donovanosis/granuloma inguinale

Donovanosis is a very rare genital ulcerative STD, primarily found in people who engage in anal sex or oral-anal contact. It is endemic in certain tropical and

developing areas (India, Papua-New Guinea, Central Australia, Southern Africa). Though only moderately contagious it is transmitted most often when the disease is in its early stages.

3.5. Lymphogranuloma venereum

This disease, also known as Durand–Nicolas–Favre disease is relatively rare in developed countries. Lymphogranuloma inguinale is most prevalent in South East Asia, Africa, Central and South America, and the Caribbean. It is characterized by a painful swelling of the lymph nodes, and elephantiasis of the genitals.

3.6. Chlamydial, mycoplasmal and ureaplasma urethritis

Chlamydia trachomatis on one hand, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium probably on the other hand cause non-gonococcal urethritis and account for 30–50% and 10–20% of cases, respectively. 20–30% of men with non-gonococcal urethritis have no organism detected. Asymptomatic infection is common in women, while approximately 70% of men have symptoms like urethral discharge, dysuria, penile irritation and signs of epididymo-orchitis or prostatitis.

3.7. Other bacterial and yeast STDs

Gardnerella vaginalis causes painful bacterial vaginosis. Men may carry the bacterium, but do not seem to be adversely affected by it. Additionally, bacterial vaginosis is not a STD per se, and the change in the balance of bacterial organisms that exist in the vagina is not clearly understood. Other diseases most frequently associated with vaginal discharge are trichomoniasis and candidiasis. Vulvovaginal candidiasis is not usually acquired through sexual intercourse. Treatment of male sex partners is only recommended in rare cases of balanitis or in women who have recurrent infection.

4. Viral STDs (Table 2)

Here sexually transmitted viral infections that typically cause genital tract lesions such as HPV, HSV and MCV infections are focussed on. Other viral STDs, i.e. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), hepatitis, cytomegalic inclusion body disease, Epstein–Barr virus-associated kissing disease may be looked up in the guidelines of other specialities.

4.1. HPV-associated lesions

Condylomata acuminata caused by HPV infection is the most common viral STD world-wide. More than 30

Table 1
Bacterial STDs [1–9,11,18–22]

STDs	Causes	Symptoms	Diagnosis	Treatment
Syphilis	<i>Treponema pallidum</i> (spirochete bacterium), 90% transmission by sexual contact, transmission by non-sexual contact is rare. Syphilis is classified as acquired or congenital. The incubation period ranges between 10 and 90 days.	<i>Primary stage (lues I):</i> Chancre (not painful) at the location where the bacterium entered the body, usually with regional lymphadenopathy. <i>Secondary stage (lues II):</i> 2–12 weeks later the <i>Treponemas</i> spread throughout the body, causing a rash, small open sores, flu-like fever, swelling of lymph nodes, condylomata lata. <i>Latent and tertiary stages (lues III):</i> Symptoms and infectiousness disappear; one third of untreated persons will progress to the tertiary stage where the bacteria attacking the patients' heart, eyes, brain, nervous system, bones and joints. Gummatous syphilis. <i>Final Stage (lues IV):</i> Heart diseases, blindness, insanity, paralysis and death	Microscopic and fluorescence examination of the tissue taken from a chancre or sore may identify the spirochete. <i>Serologic blood tests:</i> Screening by combination of the Venereal Disease Research Laboratories Test (VDRL) or Rapid Plasma Reagin (RPR) and <i>Treponema Pallidum</i> Hemagglutination Test (TPHA); <i>Confirmation</i> by IgG Fluorescence <i>Treponema</i> Antibody Absorption Test (IgG-FTA-Abs) or 19-S-IgM-FTA-Abs. <i>Follow-up testing</i> by VDRL-test or 19-S-IgM-FTA-Abs-test 3, 6, 12 months and annually for another 4 years after treatment. Some HIV infected patients can have atypical serologic test results.	<i>Primary/secondary stages:</i> Benzathine penicillin 1 × 2,4 Mio IU i.m.; or Ceftriaxone 1 Mio IU i.m. for 14 days. No comparative trials have been adequately conducted to guide the selection of the optimal penicillin regimen (i.e. the dose, duration and preparation). <i>Persons allergic to penicillin:</i> doxycycline 2 × 100 mg p.o. for 14 days. Erythromycin 4 × 500 mg for 14 days. <i>Late or unknown stages:</i> Benzathine penicillin, 2,4 Mio IU i.m. on day 1, 8, 15. or Ceftriaxone 1 Mio IU i.m. for 21 days. <i>Persons allergic to penicillin:</i> Doxycycline 2 × 100 mg p.o. for 28 days. Erythromycin 4 × 500 mg p.o. for 28 days. <i>Management of sex partners:</i> Persons who were exposed within the 90 day preceding the diagnosis of primary, secondary, or early latent syphilis in a sex partner should be treated pre-emptively.
Gonorrhoea	Caused by a bacterium (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>), which enters the body by mucous membranes of the urethra, cervix, rectum, mouth, throat and eyes. Gonorrhoea is nearly always transmitted by direct sexual contact. Transluminal spread of infection may occur to involve the epididymis and prostate. Haematogenous dissemination is uncommon.	<i>Initial symptoms within two weeks:</i> fever, chills, painful swelling of the genitals and prostate in men. Men report burning during urination, urethral pus and painful bowel movements in rectal infections. In women, infections of the uterus and fallopian tubes are common, resulting in sterility, ectopic pregnancy, and pelvic inflammatory disease. Newborns' eyes might be affected. After the bacteria enter the bloodstream, the disease can affect the joints, heart and brain. Asymptomatic infection of the urethra is rare (<10%).	Microscopic examination of Gram-/methylene blue-stained and specially cultured pus samples will readily confirm the clinical diagnosis by visualization of diplococci in leucocytes. Amplified antigen detection tests or nucleic acid amplification tests offer high sensitivity and provide confirmation of the diagnosis in asymptomatic patients. <i>Follow-up:</i> Patients who have uncomplicated gonorrhea and who are treated with any of the recommended regimens do not need follow-up testing. Patients who have symptoms that persist after treatment should be evaluated by culture for antimicrobial susceptibility.	World-wide, different strains of gonorrhoea have become resistant to penicillin. Due to the resistances found in different countries and co-infections with other STDs antibiotics such as Ceftriaxone (1 × 0.125 g i.m.), Spectinomycin (1 × 2 g i.m.) or combinations with Tetracycline or Erythromycin should be preferred. Infection acquired in Northern Europe may be treated with Ciprofloxacin (1 × 500 mg p.o.), Ofloxacin (1 × 400 mg p.o.) or Levofloxacin 1 × 250 mg Cefixime (1 × 400 mg p.o.). If chlamydial infection is not ruled out or for population in which chlamydial infection accompanies 10–30% of gonococcal infection dual therapy (Azithromycin 1 g p.o. single dose or Doxycycline 2 × 100 mg for 7 days) is recommended. <i>Management of sex partners:</i> All sex partners of patients who have <i>N. gonorrhoeae</i> infection should be evaluated and treated for <i>N. gonorrhoeae</i> and <i>C. trachomatis</i> infections if their last sexual contact was within 60 days before symptoms or diagnosis of infection in the patient. Patients should be instructed to avoid sexual intercourse until therapy completed.

Table 1 (Continued)

STDs	Causes	Symptoms	Diagnosis	Treatment
Chancroid	Bacterial disease caused by <i>Haemophilus ducreyi</i> , which is transmitted by direct sexual contact. Uncircumcised men are more likely to contract the disease than circumcised men.	3–14 days after contact, a tender bump develops where the bacteria entered the body. The bump transforms into one or more shallow sores, which will break open and become the typical painful soft chancre. The lymph nodes in the groin are pus-filled (bubos), and often burst through the skin.	Usually diagnosed by microscopic examination of a smear sample (Gram-stained). This should be confirmed by a culture. The presence of other STDs has to be ruled out. PCR testing is possible. Test for HSV performed on the ulcer exudates usually is negative.	Chancroid has become resistant to penicillin, Tetracycline and Erythromycin in some cases. Preferred treatments now involve Azithromycin (1 × 1 g p.o.), Ceftriaxone (1 × 0.25 g i.m.) or Ciprofloxacin (2 × 500 mg p.o. for 3 days) or Erythromycin 3 × 500 mg for 7 days. Bubos may need to be drained.
Donovanosis/ Granuloma inguinale	A chronic, mildly contagious STD caused by an intracellular bacterium (<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>)	Red, vulnerable, easily bleeding sores on and around the genitals and anus are typically noticed one week to several months after initial exposure to the bacteria. In men the lesions appear first on the head or shaft of the penis. The sores are not very painful, but can spread throughout the groin and cause abscesses. In extreme cases, their dissemination can give rise to cancer. Lymphadenopathy is unusual.	Generally diagnosed by visual observation of the external symptoms. Gram-stained samples will show the bacteria, which can be cultured under special conditions only. Donovan bodies are found in macrophages on tissue crush preparation or biopsy. Co-infections with other STDs are known.	Azithromycin (1 × 1 g per week, for 3 weeks) or Erythromycin (4 × 500 mg p.o. for 3 weeks) or Doxycycline (2 × 100 mg for 3 weeks) or Trimetho-prim-Sulfamethoxazole (2 × 1 (800/160 mg) die for 3 weeks) or Ciprofloxacin 2 × 750 mg for 3 weeks or until all lesions have completely healed. Sometimes wound resection is necessary. Scars left by the sores are regarded as precancerous. Therefore, annual examinations are recommended.
Lymphogranuloma venereum	Caused by <i>Chlamydia trachomatis</i> (serotypes L1–L3), which is spread by direct sexual contact, particularly in homosexuals who engage in anal sex. Proctocolitis and perianal or perirectal fistulas and strictures may result.	First symptoms may be a sore resembling a pimple, blister or soft bump at the point of infection 3–30 days after exposure. 1–2 weeks later, the lymph nodes swell, creating a painful, pus-filled bulge. The disease progresses slowly causing fever, <i>throbbing pain and breaking of the skin</i> , leaving masses of scar tissue.	The chlamydia have to be cultured in special cell cultures (Mc Coy cells) and can be diagnosed by fluorescence antibody tests. Complement fixation titers ≥ 1:64 are consistent with the diagnosis of Lymphogramuloma venereum.	Doxycycline (2 × 100 mg for 3 weeks) and Erythromycin (4 × 500 mg for 3 weeks) (And Sulfamethoxazole can be used as well.) Buboos may require drainage.
Chlamydial, mycoplasmal and ureaplasma urethritis	Non-gonococcal urethritis is caused by <i>Chlamydia trachomatis</i> (serotypes D–K) in 30–50% and <i>Ureaplasma urealyticum</i> and <i>Mycoplasma hominis/genitalium</i> in 10–20%, respectively. All patients who have urethritis should be evaluated for the presence of gonococcal and non-gonococcal infection. Some cases of persistent or recurrent urethritis are due to <i>Trichomonas vaginalis</i> .	7–21 days after contact signs and symptoms are mainly due to urethritis and complications like anorectal discomfort, reactive arthritis and conjunctivitis (Reiter's syndrome), prostatitis and epididymoorchitis.	The diagnosis of urethritis should be confirmed by demonstrating polymorphonuclear leucocytes in Gram-stained urethral smears or first pass urine specimens. Diagnostic tests include cell cultures (sensitivity range 40–85%), direct antibody assays (sensitivity range 50–90%), Enzyme-immunoassays (sensitivity range 20–85%) and PCR/ LCR techniques (sensitivity range 70–95%). First pass urine specimens can be used for PCR/LCR, and urethral swabs will be needed for the other tests. Cooled (4–8 °C) special transport vehicles and cell cultures are mandatory.	Single dose Azithromycin (1 g) or Doxycycline (2 × 100 mg for 7 days); Erythromycin (4 × 500 mg for 7 days); Ofloxacin (2 × 200 mg for 7 days); Levofloxacin 2 × 500 mg for 7 days. Roxithromycin (2 × 150 mg for 7 days); Clarithromycin (2 × 250 mg for 7 days. Abstinence from sexual intercourse for 7 days is recommended. Sex partners (within 60 days) should be evaluated, tested and treated.

Table 2
Viral STDs [10,12,15–17,22]

STDs	Causes	Symptoms	Diagnosis	Treatment
Genital warts	HPV low-risk genotypes (i.e. HPV 6 or HPV 11) transmitted by intimate sexual contact. Warts develop within 3 weeks to 8 months. Immunodeficiency leads to rapid and extensive growth of HPV lesions, and is associated with higher rates of cancer.	Typically growing without symptoms untreated genital warts can spread and multiply into large clusters. Giant warts (Buschke Löwenstein tumours) are rare. Genital warts may cause a variety of health complications depending on where they are located. Symptoms may range from discomfort and pain, to bleeding and difficulty in urination.	External warts are usually diagnosed visually. Application of acetic acid solution (5%) causes the warts and subclinical flat HPV lesions to whiten, making identification much easier. A magnifying instrument should be used to diagnose subclinical lesions. For demarcation of urethral HPV lesions, fluorescence urethroscopy had been used by analogy with the acetic acid test of the outer genitals [13,14]. Both the acetic acid test and fluorescence urethroscopy are limited in specificity. A tissue biopsy or Pap smear may be taken to determine whether the HPV lesions are cancerous. Routine HPV type analyses have not been recommended up to now. Generally, both sexual partners should be tested for warts.	An update of the guidelines in dermatology, venereology, gynecology and urology [17–19] unanimously recommends treatment options for medically prescribed self-treatment and for exclusively physician-managed treatment. Topically applied drugs such as Podophyllotoxin (0.5% solution or gel) or Imiquimod 5% cream are suitable for therapy at home. Medically applied treatment involves trichloroacetic acid (TCA), cryotherapy, electro-surgery, laser treatment and surgical excisions of the HPV lesions. Irrespective of the therapy used, HPV may persist in the adjacent tissues, resulting in recurrences and the need for further courses of treatment. The development of HPV vaccines may offer new perspectives in therapy.
Genital herpes	Herpes simplex viruses (HSV 1 (30%) and HSV 2 (70%)) can cause genital lesions 2–20 days after infection. Most cases of recurrent genital herpes are caused by HSV-2. Herpes virus invades the body via breaks in the skin or moist membranes of the penis, vagina, urethra, anus, vulva or cervix. All practices of intercourse may transmit HSV. HSV may be passed on to the baby during birth as well.	Symptoms can vary. Initially flu-like symptoms, swelling of lymph nodes, chills, fever may be noticed. Fluid-filled blisters are then followed by eruption and ulceration of the skin; both are painful. Clusters on the genitals, buttocks and adjacent areas are typical. Other symptoms may include tenderness, aching pain, itching, burning or tingling. Painful urination and a sensation of abdominal pressure are known.	Sometimes the diagnosis can be made by physical examination alone. Cell culturing (HSV is a labile virus and successful virus culture depends on maintaining the cool (4 °C), rapidly transporting specimens to the laboratory and avoiding freeze-thaw cycles) and type analysis by immunofluorescence tests are standard options for diagnosis. Fluorescence tests can be done without viral amplification in the cell culture, but sensitivity is only fair. PCR and LCR amplification of HSV show much better sensitivity, but the techniques are too expensive for routine use.	Herpes is incurable. Systemic antiviral drugs (Acyclovir 3 × 400 mg or 5 × 200 mg per os, Famciclovir 3 × 250 mg per os, Valacyclovir 2 × 1 g per os) may be used to reduce the discomfort from the sores. Healing might be increased, and pain as well as viral shedding can be reduced. Treatment of first clinical episode (for 7–10 days) or recurrent episodes of genital herpes (for 3–5 days) requires initiation of therapy within the first day of lesion onset. Patients who have frequent recurrences (i.e., ≥6 recurrences per year) may be treated by suppressive therapy: i.e. Valacyclovir (1 × 500 mg p.o./die for 16 weeks) Acyclovir 2 × 400 mg or Famciclovir 2 × 250 mg, for 16 weeks. Suppressive therapy reduces the frequency of genital herpes recurrences by 70–80%. Do not use topical creme. The sex partners of patient who have genital herpes likely benefit from evaluation and counselling. Blisters will regress spontaneously under the control of the immune system. If not, surgical removal by laser, cryotherapy, electro-surgery or chemical treatment is recommended.
Mollusca contagiosa	Caused by molluscum contagiosum virus. 2–3 months after infection, a waxy and rounded blister with a dimple on the top develops. Scratching, picking or breaking spreads the virus.	Typical blisters can be flesh-colored, white, pink, yellow or clear. Itching is common, but pain is rare. Clusters of lesions may develop.	The blisters are distinctive, providing typical criteria for visual diagnosis. The diagnosis can be confirmed by light microscopy or electron microscopy of biopsies taken from a blister.	

million people will develop genital warts every year. HPV belongs to the same group of viruses that produce common skin warts. However, HPV can also be closely associated with intraepithelial neoplasia and cancer in both genders. Most HPV infections are subclinical or latent—that means that they are not directly visible or that they can only be diagnosed by laboratory testing. Visible signs of the disease include condylomata, Bowen's disease, bowenoid papulosis, Buschke Löwenstein tumors and genital cancer. Though men and women are equally susceptible to infection, women suffer a much higher risk of developing the HPV-associated malignancy.

4.2. Genital herpes

Genital herpes is a chronic, lifelong viral infection, and afflicts up to 80% of adults. There are five different types of herpes viruses. Although they are all spread by direct skin-to-skin contact, only herpes simplex 1 (HSV1) and herpes simplex 2 (HSV2) are considered to be STDs. HSV1 has been found historically on the mouth, and can increasingly be isolated in genital infections. This probably reflects changes in sexual practices. Herpes is incurable today. The associated symptoms may never be manifested or they may come and go periodically throughout a person's lifetime. There are even more people who have no symptoms.

4.3. Mollusca contagiosa

Mollusca contagiosa are self-limiting viral infections of the skin which are spread by sexual contact as well as manual and casual contact. Children are often infected. High prevalence (13%) of mollusca is noticed in HIV-positive adults, probably justifying mollusca to be classified under the STDs. Individual blisters may disappear on their own after several months.

5. STDs caused by protozoa and epizoa

5.1. Trichomoniasis

Trichomoniasis is caused by the parasitic protozoon, *Trichomonas vaginalis*, and is often diagnosed in patients that are infected with other STDs. *Trichomonas* can be transmitted by direct sexual contact or by infected body fluids. Symptoms in men are uncommon, and typically include discharge from the urethra and painful or difficult urination. The protozoon can be found by dark-field microscopy of specimens from the vagina, urethral secretions or in the sediment of urine. Culturing these samples before the microscopic

examination will improve the sensitivity. Generally, treatment should involve both sexual partners. A single dose of Metronidazole (2 g p.o.) should be effective. An alternative regimen is Metronidazole 2 × 500 mg for 7 days [11,22].

5.2. *Phthirus pubis* crab infestation

Phthirus pubis is a tiny insect that infects the pubic hair of its victims and feeds on human blood. They use crab-like claws to grasp the hair of its host and can crawl several centimeters per day. Female lice lay 2–3 eggs daily and affix them to the hairs (nits). During direct sexual contact, the insects can move from one partner to the other. Itching in the pubic area is a telltale sign. Microscopic examination of the lice or the nits can confirm this. Treatment involves application of 1% gamma benzene hexachloride ointment or lotion. The scalp is treated with lindane shampoo. Patients with pediculosis pubis should be evaluated for other STDs.

5.3. *Sarcoptes scabiei* infestation

Sarcoptes scabiei is a whitish-brown, eight-legged mite that burrows into its host to lay its eggs. This burrowing causes a skin irritation or rash. The mites, their feces and eggs cause a progressive sensitivity in the host after about two weeks, producing the characteristic itch. Finding a mite or identifying its bumps and burrows will corroborate any observed diagnosis. There are a variety of topical medications that will clear scabies infestations. These include lindane, petroleum jelly and 5% sulfur mixture.

Appendix A. Members of the UTI Working Group

- Kurt G. Naber (Chairman), MD, PhD, apl. Professor, Department of Urology, Hospital St. Elisabeth, St. Elisabeth-Str. 23, D-94315 Straubing, Germany.
- Bo Bergman, MD, PhD, Assoc. Professor, Department of Urology, Karolinska Hospital, PO Box 60500, S-17176 Stockholm, Sweden.
- Michael C. Bishop, MD, FRCP, FRCS, Professor, Consultant Urologist, Department of Urology, Nottingham City Hospital, Hucknell Road, Nottingham, NG5 1PB, UK.
- Truls E. Bjørklund Johansen, MD, PhD, Professor, Telemark Central Hospital, N-3906 Porsgrunn, Norway.
- Henry Botto, MD, PhD, Assoc. Professor, Service d'Urologie, Hôpital Foch, 40 rue Worth, BP 36, F-92151 Suresnes Cédex, France.

- Mete Cek, Assoc. Professor, Chief, Taksim Teaching Hospital Istanbul, 4. Gazeteciler Sitesi A 18/2, Levent 80630, Istanbul, Turkey.
- Magnus Grabe, MD, PhD, Assoc. Professor, Department of Urology, Malmö University Hospital, Ing. 42, SE-20502 Malmö, Sweden.
- Bernhard Lobel, MD, PhD, Professor, Service d'Urologie, Hopital Pontchaillou, Rue Henri le Guilloux, F-35033 Rennes, France.
- Juan Palou Redorta, MD, PhD, L'Institut d'Urologia, Fundacio Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, E-08025 Barcelona, Spain.

References

- [1] <http://www.rki.de>.
- [2] <http://www.ias.se>.
- [3] <http://www.daignet.de>.
- [4] <http://www.hiv.net>.
- [5] <http://www.AIDSfinder.org>.
- [6] <http://www.cdc.gov/hiv/dhap.htm>.
- [7] <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/icdc/bah/index.html>.
- [8] <http://www.phls.co.uk>.
- [9] <http://www.cdc.gov/std>.
- [10] Schneede P. Sexuell übertragbare virale Infektionen. In: Hofstetter A, editor. *Urogenitale Infektionen*. Berlin: Springer; 1999. p. 383–414.
- [11] Petzoldt D, Gross G, editors. *Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft*. Berlin: Springer; 2001.
- [12] Schneede P. Genital human papillomavirus infections. *Curr Opin Urol* 2002;12:57–61.
- [13] Schneede P, Leunig A, Hillemanns P, Wagner S, Hofstetter AG. Photodynamic investigation of mucosa-associated human papillomavirus efflorescences. *BJU Int* 2001;88:117–9.
- [14] Schneede P, Münch P, Wagner S, Meyer Th, Stockfleth E, Hofstetter A. Fluorescence urethroscopy following instillation of 5-aminolevulinic acid: a new procedure for detecting clinical and subclinical HPV lesions of the urethra. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:121–5.
- [15] Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000;76:162–8.
- [16] Schneede P. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Genitalerkrankungen durch Humane Papillomviren (HPV) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie. *Urologe A* 2001;40:511–20.
- [17] Weissenbacher ER, Schneider A, Gissmann L, Gross G, Heinrich J, Hillemanns P, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of HPV infections of the female tract. *Eur J Infect Immunol Dis Obstet Gynaecol* 2001;4:1–12.
- [18] Sary A. European guideline for the management of chlamydial infection. *Int J STD AIDS* 2001;12:30–3.
- [19] Horner PJ. European guideline for the management of urethritis. *Int J STD AIDS* 2001;12:63–7.
- [20] Bignell CJ. European guideline for the management of gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2001;12:27–9.
- [21] Goh BT, van Voorst Vader PC. European guideline for the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 2001;12:14–26.
- [22] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51:1–78.

X.

Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome

Anthony J. Schaeffer^{a,*}, Wolfgang Weidner^{b,*}, George A. Barbalias^c, Henri Botto^d, Truls E. Bjerkklund Johansen^e, Werner W. Hochreiter^f, John N. Krieger^g, Bernard Lobel^h, Kurt G. Naberⁱ, J. Curtis Nickel^j, Jeannette M. Potts^k, Peter Tenke^l, Carol Hart^m

^aDepartment of Urology, Northwestern University Medical Center, 303 East Chicago Avenue, Chicago, IL 60611, USA

^bKlinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Justus-Liebig-Universität Giessen, Rudolf-Buchheim-Strasse 7, D-35385 Giessen, Germany

^cDepartment of Urology, University of Patras, Patras-Rio, Greece

^dService d'Urologie, Hôpital Foch, Suresne, France

^eUrology Section, Telemark Hospital, University of Tromsø, Porsgrunn, Norway

^fDepartment of Urology, University of Bern, Bern, Switzerland

^gDepartment of Urology, University of Washington, Seattle, WA, USA

^hCentre Hospitalier Universitaire, Rennes, France

ⁱDepartment of Urology, Hospital St. Elisabeth, Straubing, Germany

^jDepartment of Urology, Kingston General Hospital, Queen's University, Kingston, Ont., Canada

^kDepartment of Urology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA

^lDepartment of Urology, Jahn Ferenc South-Pest Hospital, Budapest, Hungary

^mInforMEDical, Narberth, PA, USA

Keywords: Chronic prostatitis; Chronic pelvic pain syndrome; Diagnosis; Therapy

1. Introduction

The International Consensus Conference: Advances in the Diagnosis and Treatment of Prostatitis was held on 14 September 2002, in Giessen, Germany, immediately following a larger two-day prostatitis meeting.³ This consensus conference was attended by a small invited group of internationally recognized researchers and clinicians from the European Union, the United States, and Canada. The symposium format combined brief presentations with extended periods of open discussion, which are included in abridged form with these proceedings. These discussions focused on applying the substance of the presentations to the development of a working consensus regarding the

appropriate evaluation and management of the patient with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). Throughout, conference participants assessed the quality of the available data and identified unresolved issues requiring further investigation.

2. Diagnostic evaluation

There are no diagnostic tests or markers for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS), following the classification system of the US National Institutes of Health (NIH). Rather, the diagnosis is fundamentally one of exclusion. The purpose of the initial diagnostic evaluation of the patient presenting with pelvic pain is to rule out the possibility of another underlying disease or disorder causing the patient's symptoms.

To this end, much discussion focused on developing a consensus regarding the appropriate work-up of the patient with chronic pelvic pain. Diagnostic tests were categorized as pertinent to: (1) *basic evaluation*, mandatory for all patients; (2) *further evaluation*, recommended for defining and directing therapy but not mandatory in all patients; or (3) *evaluation in selected*

* Corresponding author.

E-mail addresses: ajschaeffer@northwestern.edu (A.J. Schaeffer), wolfgang.weider@chiru.med.uni-giessen.de (W. Weidner).

¹ Tel. +1-312-908-1615; Fax: +1-312-908-7275.

² Tel. +49-641-99-44501; Fax: +49-641-99-44509.

³ *Prostatitis: Disorders in Semen and Male Infertility*, jointly sponsored and attended by representatives of the European Society of Andrological Urology (ESAU), a section of the European Association of Urology or EAU), the European Society for Infection in Urology (ESIU, a EAU section), the US Prostatitis Foundation, and the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network (CPCRN).

Table 1Evaluation of the patient presenting with chronic pelvic pain^a**Basic evaluation**

History
Physical examination, including DRE
Urinalysis and urine culture—midstream

Further evaluation

Symptom inventory or index (NIH–CPSI)
Lower urinary tract localization test—microscopic and culture
Flow rate
Residual urine determination

Evaluation in selected patients*Clinical*

International Prostate Symptom Score (IPSS) Questionnaire

Laboratory

Urine cytology
Urethral evaluation—VB1 or swab for culture
Semen analysis and culture
Prostate-specific antigen (PSA)

Interventional studies

Urodynamic evaluation
Pressure flow studies
Video urodynamics (including flow—EMG)

*Cystoscopy**Imaging*

TRUS
Abdominal/pelvic ultrasound
CT scan
MRI

^aReprinted with permission from Nickel, JC. Clinical Evaluation of the Patient Presenting with Prostatitis [Eur Urol Suppl 2003;2(2) 11–4].

patients, to investigate suspicions raised by the basic evaluation, such as urine cytology to rule out bladder cancer, flow rate determination to exclude bladder outlet obstruction, or a urethral swab culture to screen for chlamydia or gonorrhea in men with a history of suspected sexual contacts (Table 1). A fuller discussion of these issues can be found in the paper by Nickel included in these proceedings.

Lower urinary tract localization studies (either the traditional 4-glass or the 2-glass study) are recommended to screen for the small number of patients with pelvic pain (less than 10%) who in fact have chronic treatable infections. A positive culture is a laboratory finding that has to be interpreted in the context of history and symptoms. It is not by itself diagnostic of CP/CPPS, since asymptomatic controls may also have uropathogens localized to the expressed prostatic secretions (EPS) or semen. However, a positive culture result in a patient with pelvic pain does provide a more certain scientific basis for treatment with antibiotics. Before treating a patient for infection with an uncommon organism, it is advisable to repeat the localization study. To minimize the number of false positives and false negatives, localization studies should be performed immediately in close coordination

with the laboratory, without transportation of samples to an outside laboratory. Such studies will also identify patients with significant prostatic inflammation.

Additionally, as with other chronic pain syndromes, patients with CP/CPPS are at increased risk for depression and other mood disorders. Therefore, it may also be appropriate to evaluate the patient for psychiatric comorbidity. In the literature of other chronic pain disorders, mood disorders, if untreated, are associated with heightened pain awareness and, in general, reduced response to effective therapy (reviewed in the paper by Potts included in these proceedings). Finally, a methodical evaluation of the lower back and the pelvic floor musculature has been recommended to screen for contributing musculoskeletal factors that may be particularly responsive to physical therapies.

3. Acute and chronic bacterial prostatitis

The focus of the consensus conference was on CP/CPPS, but diagnostic and therapeutic recommendations for acute and chronic bacterial prostatitis are outlined in the conference proceedings and briefly summarized here.

Acute bacterial prostatitis (NIH category I) should be treated promptly using empirical therapy with parenterally or orally administered fluoroquinolones and/or beta-lactam antibiotics. Thereafter, antimicrobial therapy should be adjusted according to the pathogens isolated, the results of susceptibility testing, and the patient's clinical response. Following resolution of clinical symptoms, oral therapy should be substituted and continued for a total of at least 4 weeks.

Chronic bacterial prostatitis (NIH category II) should be diagnosed by bacteriological localization cultures plus microscopy of EPS, and managed by high-dose oral antimicrobial therapy selected by susceptibility testing. Therapy with fluoroquinolones is usually the best choice and should be continued for a total of at least 4–6 weeks. Localization cultures should be repeated after therapy to verify resolution.

4. Anti-inflammatory therapy for CP/CPPS

The incidence of white blood cells in prostatic fluids in CP/CPPS is approximately 50%. It has not, however, been demonstrated that subclassifying patients based on the presence (category IIIA) or absence (category IIIB) of leukocytes in the EPS, post-prostate massage urine, or semen provides meaningful information to guide either treatment or prognosis.

One issue to be addressed is whether the presence of leukocytes in the EPS is the most reliable marker of inflammation. Recent studies have indicated that pro-inflammatory cytokines are increased in the semen and/or EPS of men with CPPS. If further investigations confirm these preliminary observations and demonstrate a correlation with symptomatic improvement, then cytokines may prove to be a target for treatment as well as a more sensitive diagnostic marker.

Clinical experience suggests that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) provide at least transient symptomatic improvement for many patients with CP/CPPS. It is not known whether this observed benefit is due to anti-inflammatory as opposed to analgesic effects. Since the latter may be beneficial in the absence of inflammation, a short course of NSAIDs can be justified. However, given the potential for side effects, such empirical therapy should be continued for no longer than 4 weeks. It is preferable to base NSAID therapy upon documented evidence of inflammatory response, such as the presence of white cells in EPS, or muscle pain or tenderness evident on pelvic floor and trigger point examination.

Some phytotherapies have been shown to offer benefit for patients with CP/CPPS in small preliminary trials, possibly by exerting anti-inflammatory effects. In particular, quercetin is believed to be an anti-oxidant and a nitric oxide inhibitor as well as an anti-inflammatory agent. The mechanisms of action for Cernilton are unknown, but it may act as a cyclooxygenase inhibitor or as a smooth muscle relaxant.

5. Antimicrobial therapy for CP/CPPS

Urologists and primary care providers routinely prescribe antimicrobials for patients presenting with CP/CPPS without a thorough evaluation for signs of infection or inflammation. Conference participants noted that there is literature to suggest that antimicrobial therapy is effective for category IIIA prostatitis; a formal well-powered study has been conducted, but the results have not yet been published. There was no consensus on whether antimicrobials have any role in category IIIB. Given the recent studies suggesting a possible role of uncommon microorganisms in CP/CPPS, a brief 2-week trial may be considered for a patient who has no common organisms detectable by culture, then continued for 2 more weeks if a clinical response is observed. Antimicrobial agents should not be prescribed for prolonged or repeated courses of treatment, given the potential harmful consequences for the patient's own flora and for the environment.

6. Alpha-blocker therapy for CP/CPPS

There are no published large randomized trials to support the efficacy of alpha-blocker therapy, but case reports and other anecdotal evidence would justify considering them as an option, given that the management of CP/CPPS is still fundamentally empirical rather than evidence-based. Conference participants agreed that alpha-blockers could play a useful role in the treatment of men with category IIIA or IIIB prostatitis. A well-powered controlled trial of alpha-blocker therapy has recently been completed, but the results are not yet known. There was no consensus on the proposed terminology or the proposed diagnostic evaluation for selecting patients for alpha-blocker therapy. Participants did not consider flow rate data to be proven to correlate with response to alpha-blocker therapy. A 12- to 14-week trial of alpha-blocker therapy was viewed as reasonable by a majority of conference participants.

7. Physical therapies for CP/CPPS

The pathophysiology of CP/CPPS is largely unknown. Ongoing research into novel inflammatory markers and the possible role of colonization by occult organisms may yield new therapeutic targets as well as an improved understanding of the mechanisms responsible for producing and perpetuating CP/CPPS. Since the etiology is still unknown, there is a rationale for considering CP/CPPS in the larger context of chronic pain syndromes, for which a number of non-specific therapies have demonstrated efficacy. These therapies include stress management training, progressive muscle relaxation therapy, trigger point therapy, biofeedback, and acupuncture. The design and conduct of placebo-controlled trials to demonstrate the efficacy of these approaches are important issues to be surmounted, particularly given that many of these interventions involve multiple training sessions with a care provider, and resulting increased costs. Nonetheless, their obvious safety and demonstrated efficacy with other chronic pain syndromes, such as fibromyalgia and migraine, suggest that these therapies merit further, more rigorous evaluation as treatments for CP/CPPS.

8. No treatment

The conference participants agreed that no treatment is required for asymptomatic patients (NIH category IV), regardless of whether there are laboratory, cyto-

logical or histological signs of inflammation. For asymptomatic patients with positive microbiological findings, only certain recognized pathogens require treatment, such as *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. In the setting of an elevated prostate-specific antigen (PSA) and a positive culture, it is also rational to try a course of antimicrobial therapy for several weeks, then assay serum PSA again before determining that a biopsy is indicated.

9. Future directions

To date there are few data to support rational therapeutic decisions for the management of CP/CPPS. In search of relief, patients frequently consult many physicians and undergo multiple therapies that provide only transient improvement in symptoms. As there is currently only limited evidence to guide treatment selection, consensus participants reluctantly concluded that short 4-week trials of the standard therapies, NSAIDs, antimicrobial agents, and alpha-blockers, were all reasonable options, with or without evidence of inflammation, bacterial colonization or urethral flow impairment, respectively, to support the treatment decision. Prolonged or repeated courses of antimicrobial agents are not indicated, given the potential for adverse effects and for the development of resistant strains with widespread indiscriminant use.

Given the prevalence of CP/CPPS, affecting some 2–10% of men worldwide, the lack of evidence-based treatment guidelines highlights the need for a substantial research commitment on a multi-center and multi-national level. The symposium concluded with a discussion of research priorities and issues of clinical trial design. Promising approaches identified as meriting priority for further investigation included the following:

- Well-designed trials of physical therapies, such as acupuncture, trigger-point therapy or biofeedback.
- Multi-center investigations of microwave therapy, following a standardized treatment protocol.
- An appropriately powered trial of anti-inflammatory therapy that would include a careful and thorough assessment of inflammatory markers (cytokines as well as leukocytes).
- A multi-center, controlled trial of popularly used phytotherapies, such as saw palmetto, Cernilton, or quercetin.

Many existing studies have been limited both by size and design. Treatment recommendations are commonly based on clinical and anecdotal experience or the results of a few small pilot studies. Given the relapsing character of the disorder, all future clinical studies should be designed with adequate follow-up of at least 6 months. Studies should also include a placebo group.

For all clinical trials, patients should be thoroughly evaluated and categorized according to the NIH criteria, as part of a continuing research and clinical effort to determine if the subcategories of IIIA and IIIB have clinical relevance—and if not, to develop a revised classification system that would better guide treatment. Further characterization of cytokine levels would be important, and a multi-center investigation of the role of cytokines could advance the field. Pilot studies to investigate the possibility of serum markers that would aid in diagnosis and classification might also be of value. Future studies should include a quality-of-life assessment, utilizing a validated instrument. Given the burden of repeated failed treatment trials, incorporation of a cost-efficacy analysis in the study design would also provide valuable information, particularly for physical or thermal therapies that require more extensive resources.

XI.

Bacterial biofilm formation on urologic devices and heparin coating as preventive strategy

Peter Tenke^{a,*}, Claus R. Riedl^b, Gwennan Ll. Jones^c, Gareth J. Williams^c,
David Stickler^c, Elisabeth Nagy^d

^a Department of Urology, Jahn Ferenc South-Pest Hospital, H-1204 Budapest, Köves u. 2-4, Hungary

^b Department of Urology, Thermenklinikum Baden, Baden, Austria

^c Cardiff School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, Wales, UK

^d Faculty of Medicine, Institute of Clinical Microbiology, University of Szeged, Szeged, Hungary

Abstract

In the process of endourological development a variety of foreign bodies have been invented besides urinary catheters, on which biofilm can be formed. Bacteria in the biofilm are less susceptible to antibiotics. An additional problem of medical biomaterials in the urinary tract environment is the development of encrustation and consecutive obstruction. The most promising prevention strategy for bacterial biofilms is the production of materials with anti-adhesive surfaces such as heparin. Although heparin-coated ureteral stents are expensive, they justify their cost. Our studies show that such devices are protected against encrustation and biofilm formation for a longer period of time: 6–12 months, both in vitro and in vivo.

© 2004 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

Keywords: Biofilm formation; Antimicrobial susceptibility; Encrustation; Obstruction; Heparin coating

1. Introduction

It is known that bacterial biofilms can colonise the surfaces of both tissues and implanted medical devices. The process of biofilm formation and the impact on the development and clinical course of infectious diseases, however, are still poorly understood. Effective preventive and therapeutic strategies still need to be developed for device-associated infections. By definition, a biofilm is an accumulation of microorganisms and their extracellular products forming a structured community on a surface.

It is evident that with the steadily increasing number of biomaterial devices used in urology for urinary drainage (catheters, ureteral and prostatic stents) as well as implants for replacement of lost body functions (sphincters and other continence devices, penile prosthesis), biofilm formation and device infection is an issue of growing importance. In addition, new tissue surfaces are created by using bowel segments for partial or complete replacement of the lower urinary tract. According to a North American survey, per-

manent urinary catheters and stents are the most common biomaterial implants comparable to contact and intraocular lenses or hip and knee implants [1].

2. Mechanism of biofilm formation

The formation of biofilm generally consists of several main steps: the first step is the deposition of the microorganisms, next follows their attachment by microbial adhesion and anchorage to the surface by exopolymer production. After this process their growth, multiplication and dissemination can be observed (Fig. 1) [2–8].

The initial event in this process is bacterial adhesion and the deposition of a host urinary component on the surface of the biomaterial leading to the formation of a conditioning film. This film consists of proteins, electrolytes and some unidentified molecules [2,5]. The types of components that form the conditioning film depend on the surface characteristics (chemistry, charge and hydrophobicity). Many of the protein molecules in the conditioning film play an active role in the bacterial adhesion process. The conditioning film does not cover the entire implant surface

* Corresponding author. Tel.: +36-12847610; fax: +36-12856380.
E-mail address: tenkep@mail.datanet.hu (P. Tenke).

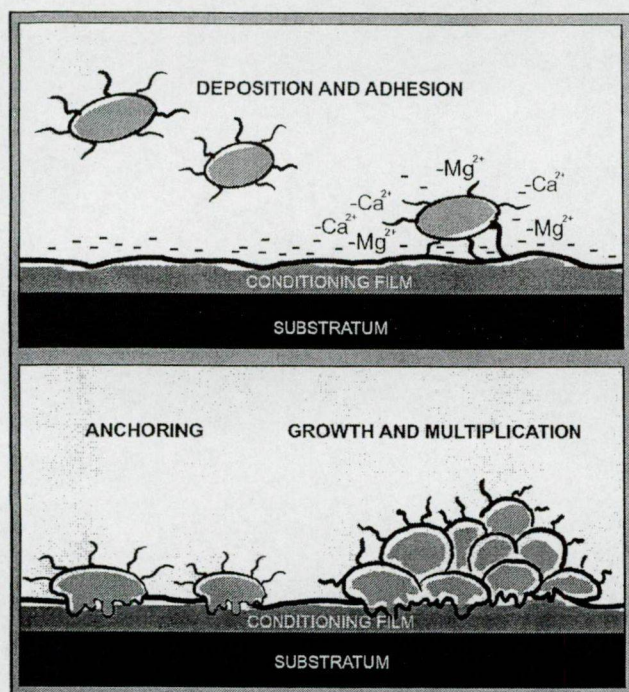


Fig. 1. Formation of biofilm.

completely, but rather forms a “mesh-like” covering [9]. Several factors are thought to influence bacterial adhesion to foreign body surfaces, such as biomaterial surface characteristics, bacterial surface features and the behaviour of microorganisms and the presenting clinical condition [4,5].

The biofilm is usually built up of three layers (Fig. 2). The linking or conditioning film is attached to the surface of a tissue or biomaterial, the biofilm base consisting of microorganisms and the surface film acts as an outer layer where planktonic organisms can be released free-floating and spread to the surrounding compartments [2,4,6,8]. The development of the biofilm is shown in Fig. 3a and b.

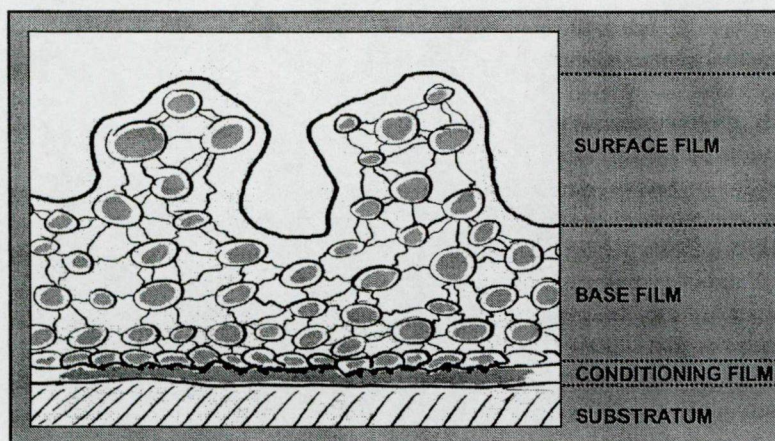


Fig. 2. Composition of the biofilm.

3. Antimicrobial susceptibility of biofilms

Bacteria within the biofilms differ both in behaviour and in phenotypic form from the planktonic, free-floating bacteria. Conventional clinical microbiology can detect only the planktonic, free-floating bacteria, which are absolutely different from bacteria enclosed in the biofilm [2,4,10].

The failure of antimicrobial agents to treat biofilms has been attributed to a variety of mechanisms [2–4,6–8,11,12]. In general, organisms encapsulated in the biofilm grow more slowly than the planktonic organisms, probably because the encapsulated bacteria have a decreased nutrient and oxygen supply leading to a decreased metabolic rate and, as a consequence, to a decreased antimicrobial susceptibility. This may lead to a less susceptible genotype selecting a resistant population. Furthermore, antimicrobial binding proteins are poorly expressed in these slow-growing biofilm bacteria.

The biofilm matrix itself often delays or impedes the diffusion of antibiotic molecules into the deeper layer of the film (*extrinsic resistance*).

Bacteria within the biofilm are phenotypically different from their planktonic counterparts. Antimicrobial agents would therefore frequently fail to eradicate them. Bacteria within a biofilm activate many genes, which change their surfaces and other molecular targets, reducing the susceptibility to antimicrobial agents (*intrinsic resistance*). It is suggested that these phenotypic changes are more important for antimicrobial resistance than the external resistance mechanisms such as biofilm matrix or glycocalyx.

Bacteria within a biofilm can analyse the external environment, develop interbacterial communication and may transfer genetic information and plasmids within biofilms. As a consequence, bacteria in biofilms may survive the use of antibacterial agents at concentrations 1000–1500 times higher than needed to eradicate planktonic bacteria of the same species.

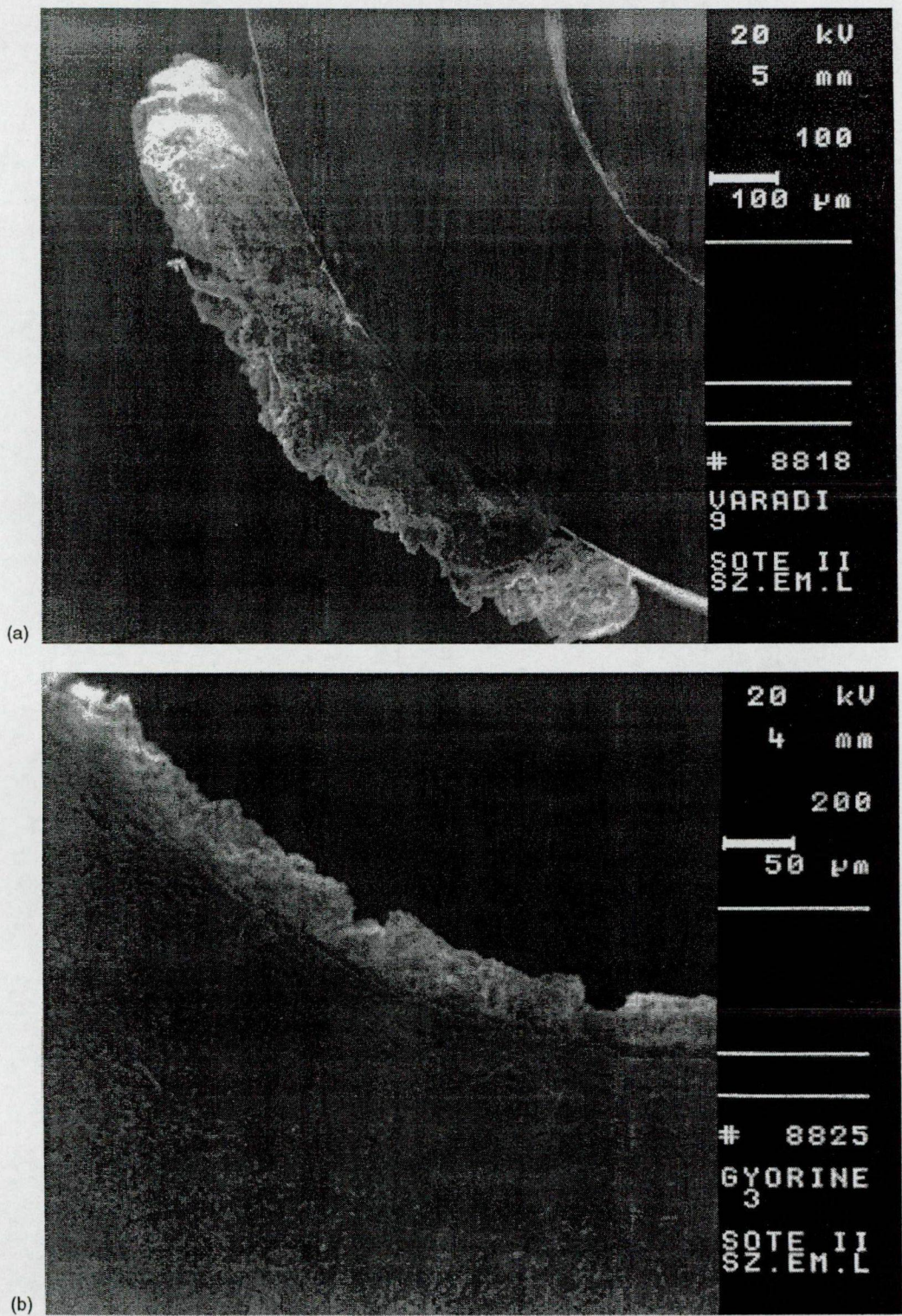


Fig. 3. Scanning electron microscope of a developing biofilm. Formation of the biofilm on the (a) outer surface of the polyurethane stent and (b) inner surface of the polyurethane stent.

4. Management of biofilm infection

Urine cultures of planktonic bacteria and the definition of their antimicrobial susceptibility may contribute to the fail-

ure of eradicating chronic bacterial infections with biofilms. Antimicrobial treatment may be effective in “young” biofilms that developed within 24 h or less [2,4,5,13,14]. Wollin et al. demonstrated that ciprofloxacin and ofloxacin

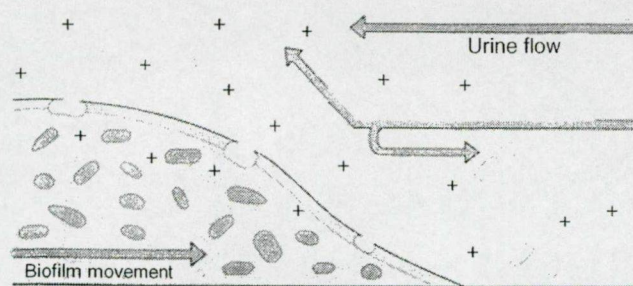


Fig. 4. Effect of antibiotics (+) on biofilm progression (adapted from [14]).

rapidly reached a high urinary concentration and were able to penetrate into conditioning bacterial biofilms and onto the stent surface. Significantly greater amounts of both antibiotics were absorbed onto the biofilm than to the stent surface [15]. It was also demonstrated that ciprofloxacin concentrations on biofilms surrounding urinary stents were significantly higher than ofloxacin concentrations [5,10,16,17]. Other studies showed that ciprofloxacin and ofloxacin might prevent microbial adhesion and biofilm formation for a short period of time [1,13,18–21]. Goto demonstrated that other drugs such as trimethoprim-sulphamethoxazole and tobramycin were less potent against biofilms compared to the fluoroquinolones [5,10]. According to Kumon, a combination therapy with fluoroquinolones and macrolides or fosfomycin seems to be most effective against biofilm infections [2,4,13,22]. Most researchers believe that antibiotics can only slow down the progress of biofilm formation by eliminating unprotected planktonic bacteria and stopping or reducing the metabolic activity of bacteria on the biofilm surface (Fig. 4) [2,8,10,14]. However, during an acute febrile phase of a biofilm infection, antimicrobial therapy is reasonable and essential because the planktonic and not the biofilm bacteria are responsible for febrile reactions [2].

5. Biofilms in catheter-associated urinary tract infections

An additional problem of medical biomaterials in the urinary tract environment is the development of encrustation and consecutive obstruction. When the drained urinary tract becomes infected by urease-producing bacteria such as *Proteus mirabilis*, the bacterial urease generates ammonia from urea and elevates the pH of the urine. In this alkaline environment, crystals of magnesium ammonium phosphate (struvite) and calcium phosphate (hydroxyapatite) are formed and trapped in the organic matrix surrounding the cells. Progression of these encrustations eventually blocks the catheter lumen [16,19,23–26]. Clinical experience and laboratory studies have shown that all types of catheters currently available are vulnerable to blockage by crystalline *P. mirabilis* biofilms [23,27,28]. The complications resulting from catheter encrustation seriously compromise patient

care. The crystalline deposits can be hard and abrasive and can traumatise the bladder mucosa and urethra. Obstruction of urinary flow through the catheter may cause either incontinence due to leakage of urine around the catheter or painful distention of the bladder due to urinary retention. Bacteriuria is always found in these patients, therefore retention and vesico-ureteral reflux may facilitate ascending infection of the urinary tract, culminating in episodes of pyelonephritis, septicaemia and shock [29,30]. Thus, undetected catheter blockage may lead to life-threatening complications [12,30,35]. Several studies reported that up to 50% of patients undergoing long-term catheterisation will require unscheduled catheter replacement because the flow of urine has been blocked by crystalline deposits [24,31,32].

Current approaches in preventing catheter blockage by encrustation (i.e. replacement of the catheter, changing the type or size of catheter, increasing fluid intake, administration of cranberry juice or acidifying drugs and washing the bladder/catheter with acidic, antiseptic or saline solutions) are frequently ineffective [33]. Recurrent catheter blockage gives patients the reputation as “blockers” [6,23,30]. Effective procedures to prevent encrustation are definitely needed.

Since the significance of biofilm formation has been appreciated as the main problem of all implants and biomaterial devices, modification of the biomaterial surface was regarded the most promising prevention strategy for bacterial biofilms. A variety of techniques have been designed for this purpose, including the controlled release of antimicrobial agents or antiseptics (such as minocycline, rifampicin, gentamicin, nitrofurantoin) incorporated in the device material, surface coatings with silver and other metals, surface modifications to change or increase hydrophobicity or to create functional groups with intrinsic antimicrobial activity, and anti-adhesive surfaces such as heparin and phosphorylcholine [2,6,7,13,16,28,34,35].

Heparin with its antithrombogenicity and its strong electronegativity that repels cellular organisms is an excellent candidate for an anti-adhesive stent coating. In 1987, Ruggieri et al. showed a 90% reduction of bacterial adhesion on urinary catheter surfaces by heparin coating [36]. Hildebrandt et al. demonstrated the reduction of stent encrustation by heparin coating in an experimental setting [37].

6. An in vitro examination of the ability of heparin-coated catheters to resist encrustation by crystalline *P. mirabilis* biofilm

The ability of three catheter types to resist encrustation and blockage by crystal-generating urine cultures of *P. mirabilis* isolated from patients encrusted catheters was examined in a laboratory model of the catheterised bladder [28]. Catheters (14 French) were inserted aseptically through a section of silicone tubing. They were attached to a glass outlet at the base of the vessel into a 200 ml glass chamber maintained at 37 °C. The catheter balloon was

inflated with water securing the catheter in position and sealing the outlet from the vessel “bladder”. The catheter was then attached to a drainage tube and reservoir bag. Sterile pooled human urine was supplied to the bladder via a peristaltic pump. Thus, a residual volume of about 30 ml was collected in the vessel below the level of the catheter eyehole. As urine was supplied to the model the overflow drained through the catheter into the collecting-bag.

The three catheters tested were a latex catheter with hydrophilic coating, a silicone catheter and a heparin-coated silicone catheter. After inoculation of the sterilised urine with the *P. mirabilis* strain, the organisms were allowed to establish themselves in the model for 1 h. The peristaltic pump was then switched on and fresh urine supplied to the blad-

der at 0.5 ml per minute. The models were operated until the catheters were blocked with encrustation. Low vacuum scanning electron microscopy (REM) was performed to visually assess the extent of encrustation at catheter cross-sections 1, 4, 10 and 30 cm from the tip.

Whereas the hydrogel-coated latex catheter was blocked after an average of 28.1 h in four experiments, time until blockage was significantly longer for the heparin-coated catheter (58.2 h) and silicone catheter (54.8 h) in the setting described. However, all three types of catheters were vulnerable to *Proteus* blockage.

Encrustation (REM) was observed only on hydrogel-coated and silicone catheters especially around the eyeholes and balloon but no encrustation was found on heparin-coated

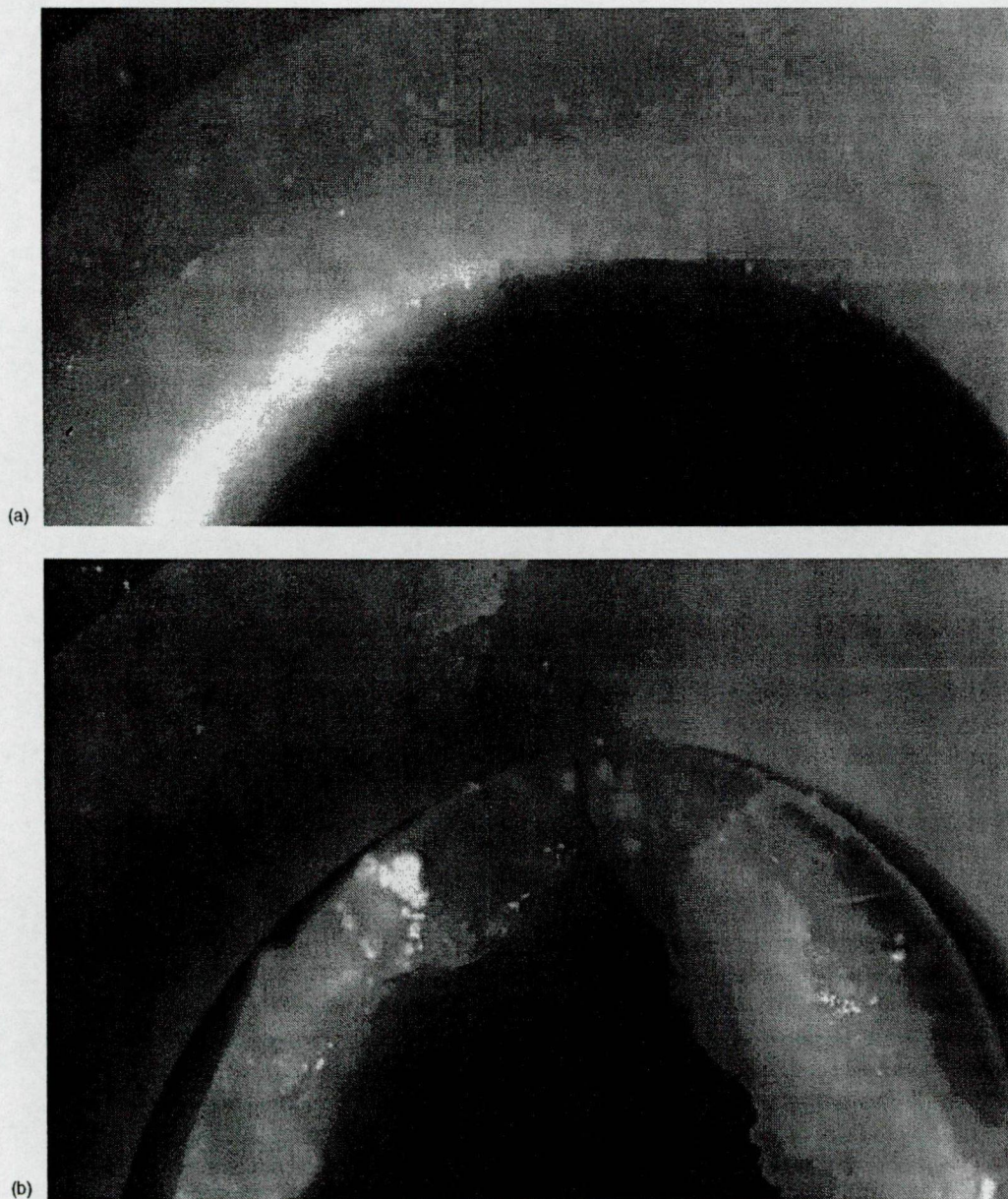


Fig. 5. (a) A heparin-coated ureteral stent which remains unaffected by biofilm formation and encrustation. (b) An uncoated ureteral stent with a biofilm formed on its inner surface.

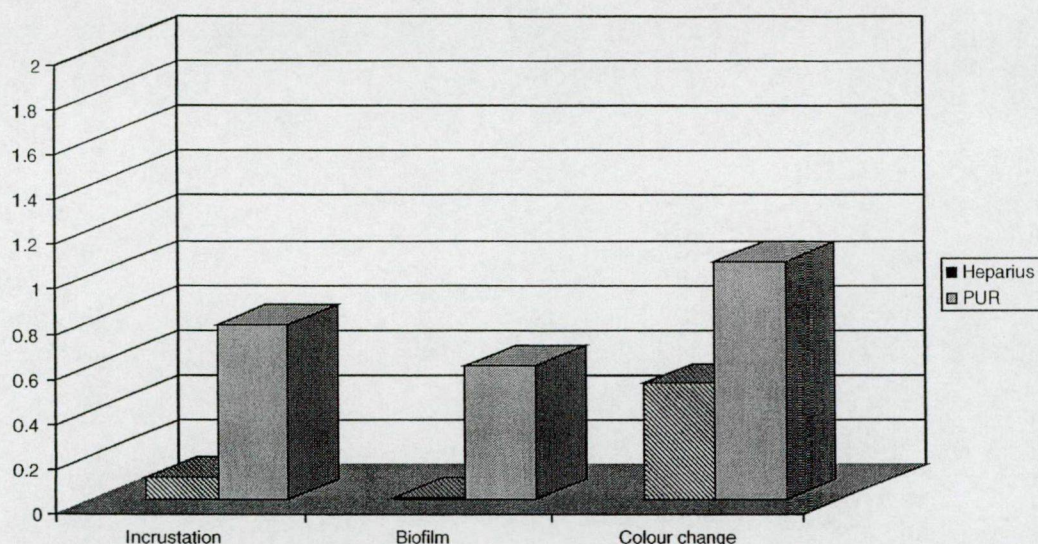


Fig. 6. Incrustation, biofilm formation and colour change of heparin-coated ureteral stents (Heparius) and uncoated polyurethane stents (PUR) within a 6-week observation period. Y-axis is—0: no change, 1: moderate change and 2: significant change.

catheters; the blockage was caused by plugs of clear gel-like material.

7. Clinical evaluation of encrustation and biofilm formation on heparin-coated ureteral stents and nephrostomy tubes

In a pilot study the encrustation of heparin-coated ureteral stents was compared to uncoated polyurethane stents. Twenty heparin-coated and 20 uncoated stents were inserted into obstructed ureters in a prospective randomised study under sterile conditions and left indwelling for periods between 2 and 6 weeks. The stents were then removed under sterile conditions, sealed in sterile covers and sent for electron-microscopic evaluation. Nephrostomy tubes were used in two patients with permanent bilateral external urinary drainage suffering from frequent encrustation obstruction of their silicone catheters that resulted in repeated emergency visits. In these patients a heparin-coated and an uncoated nephrostomy tube were used simultaneously for either side so that direct comparison of encrustation status was possible.

Electron microscopy showed a significant difference between heparin-coated and uncoated ureteral stents. Fig. 5a and b demonstrate the two types of stents that react to biofilm formation in different ways. Two weeks after the insertion, two types of deposits could be detected on the surfaces of the uncoated stents—amorph anorganic deposits consisting of mineralised crystals and another of bacterial biofilms. Heparin-coated stents were unaffected by encrustations. After 6 weeks of indwelling time, all uncoated stents showed varying degrees and forms of deposits. Within the limited observation period of this pilot study none of the uncoated stents became totally obstructed. The heparinized nephros-

tomy tubes remained unaffected for the whole 6–8 weeks indwelling periods, whereas uncoated tubes got obstructed within 2–3 weeks.

This pilot study showed that no biofilms were detectable on heparin-coated stents whereas significant biofilms were demonstrated in 33% of uncoated stents. Mild incrustation was observed in 10% of heparin stents compared to significant incrustation in 50% of uncoated stents, and incrustations/biofilms were demonstrable on uncoated stents as early as 2 weeks after implantation (Fig. 6).

8. Extended indwelling times for heparin-coated ureteral stents

In 10 patients with permanent ureteral stent drainage, heparin-coated stents were left indwelling for 6–8 months (Group I). In all patients bacteriuria was demonstrable at the time of heparin-coated stent insertion; from previous stents. In three patients with uretero-enteral anastomosis stricture in an ileal conduit, heparin-coated stents were left for 1 year (Group II).

No obstruction/blockage of the stents was observed during this time in group I. On REM none or only minimal encrustations were found after this prolonged indwelling time.

In the difficult bacteria-exposed Group II situation, the silicone stents were found to be obstructed after 7 weeks while the hydrogel-coated stents in 5 months, whereas all of the heparin-coated stents were unaffected after 12 months of indwelling time.

Heparin-coated ureteral stents are more expensive than standard stents. However, with longer indwelling times and reduction of the number of stent exchange procedures, the total costs for heparin stents should be reduced compared to

Costs in € / Stents for permanent ureteral drainage

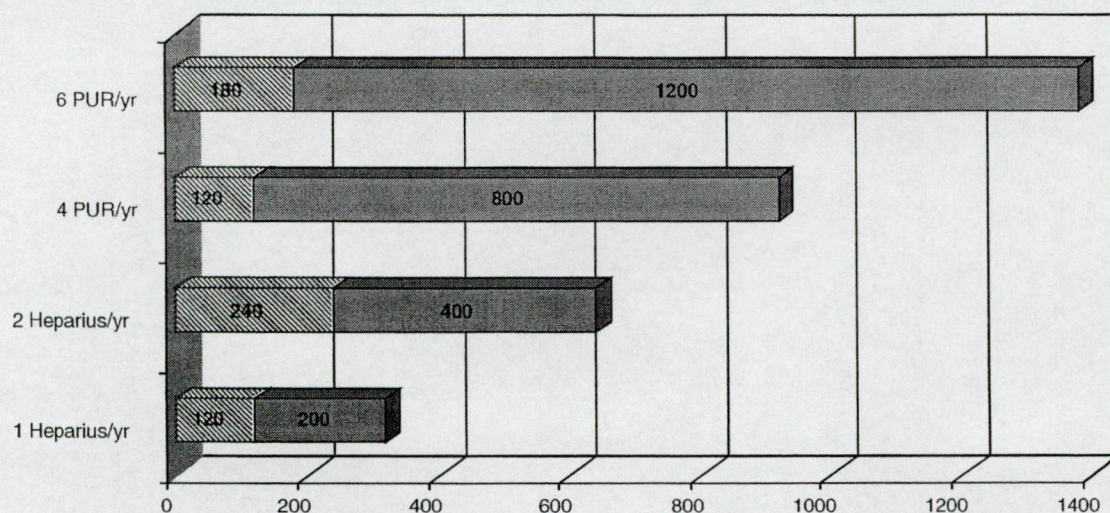


Fig. 7. Costs per year for heparin-coated ureteral stents (Heparius) and uncoated polyurethane stents (PUR).

other stents. Heparin-coated stents cost four times the price of uncoated stents; the ratio is 2.3 for nephrostomy tubes and 6.5 for urethral catheters. If a stent exchange procedure is calculated at € 200 (a very conservative estimate), the costs per year for various stents and variable indwelling times are demonstrated in Fig. 7.

Similar calculations have been made for nephrostomy tubes and urethral catheters to show the advantage of heparin-coated devices. Each institution has to check its own regime with regard to cost effectivity, but the excellent qualities of the heparin-coated urologic drainage devices add a new possibility to the urologic armamentarium. Besides the possible cost reduction for permanent urinary drainage, significant reduction of patients morbidity due to less obstruction, less emergency visits and less invasive procedures are compelling arguments.

9. Conclusion

Further research in the field of biofilm physiology, development and function is mandatory. Mechanisms for prevention and control of biofilm formation and catheter encrustation have to be found. Heparin coating seems one possible solution but further development of catheter materials resisting bacterial colonisation is to be continued.

The future goal is to define easier methods for diagnosing and quantifying biofilm infection and to develop antimicrobial agents, which are effective against bacteria enclosed in the biofilm. It is also important to identify molecular targets of biofilm bacteria as well as the urinary components that are involved in biofilm formation. An ideal surface device to resist protein has to be developed. Bacterial adhesion and the interaction between the biomaterial surface and urine also need to be defined.

References

- [1] Reid G, Habash M. Oral fluoroquinolone therapy results in drug adsorption on ureteral stents and prevention of biofilm formation. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:317–20.
- [2] Biering-Sorensen F. Urinary tract infection in individuals with spinal cord lesion. *Curr Opin Urol* 2002;12:45–9.
- [3] Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *Brit J Urol* 2000;86:935–41.
- [4] Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:217–21.
- [5] Habash M, Reid G. Microbial biofilms: their development and significance for medical device-related infections. *J Clin Pharmacol* 1999;39:887–98.
- [6] Kunin CM, Chin QF, Chambers S. Formation of encrustations on indwelling urinary catheters in the elderly: a comparison of different types of catheter materials in “blockers” and “non-blockers”. *J Urol* 1987;138:899–902.
- [7] Liedl B. Catheter-associated urinary tract infections. *Curr Opin Urol* 2001;11:75–9.
- [8] Reid G. Biofilms in infectious diseases and on medical devices. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:223–6.
- [9] Keane PF, Bonner MC. Characterization of biofilm and encrustation on ureteric stents in vivo. *Brit J Urol* 1994;73:687–91.
- [10] Goto T, Nakame Y, Nishida M, et al. In vitro bactericidal activities of beta-lactamases, amikacin and fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in artificial urine. *Urology* 1999;53:1058–62.
- [11] Donlan RM. Biofilm formation. A clinically relevant microbiological process. *Healthcare Epidemiol* 2001;33:1387–92.
- [12] Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Williams and Wilkins, 1997. p. 226–78.
- [13] Kumon H. Management of biofilm infections in the urinary tract. *World J Surg* 2000;24:1193–6.
- [14] Nickel JC, Downey J. Movement of *Pseudomonas aeruginosa* along catheter surfaces. *Urology* 1992;39:93–8.
- [15] Wollin TA, Tieszer C, Riddell JV. Bacterial biofilm formation, encrustation and antibiotic adsorption to ureteral stents indwelling in humans. *J Endourol* 1998;12:101–11.
- [16] Desgrandshamps F, Moulinier F. An in vitro comparison of urease-induced encrustation of JJ stents in human urine. *Brit J Urol* 1997;79:24–7.

- [17] Goto T, Nakame Y, Nishida M. Bacterial biofilms and catheters in experimental urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:227–31.
- [18] Kumon H, Hashimoto H. Catheter-associated urinary tract infections: impact of catheter materials on their management. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:311–6.
- [19] Morris NS, Stickler DJ, McLean RJ. The development of bacterial biofilms on indwelling catheters. *World J Urol* 1999;17:345–50.
- [20] Reid G, Potter P, Dalenay G, et al. Ofloxacin for treatment of urinary tract infections and biofilms in spinal cord injury. *Int J Antimicrob Agents* 2000;4:305–7.
- [21] Shigeta M, Komatsuzawa H, Sugai M, et al. Effect of the growth rate of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on the susceptibility to antimicrobial agents. *Chemotherapy* 1997;43:137–41.
- [22] Tsukamoto T, Matsukawa M, Sano M, et al. Biofilm in complicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:233–6.
- [23] Choong S, Wood S. Catheter associated urinary tract infection and encrustation. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:305–10.
- [24] Sofer M, Denstedt JD. Encrustation of biomaterials in the urinary tract. *Curr Opin Urol* 2000;10:563–9.
- [25] Mobley HLT, Warren JW. Urease-positive bacteria and obstruction of long-term urinary catheters. *J Clin Microb* 1987;25:2216–7.
- [26] Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:299–303.
- [27] Bull E, Chilton CP, Gould CAL, et al. Single-blind, randomised, parallel group study of the Bard Biocath catheter and a silicone elastomer coated catheter. *Brit J Urol* 1991;68:394–9.
- [28] Morris NS, Stickler DJ, Winters C. Which indwelling urethral catheter resists encrustation by *Proteus mirabilis* biofilms? *Brit J Urol* 1997;80:58–63.
- [29] Kunin CM. Detection, prevention and management of urinary tract infections. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1987. p. 245–9.
- [30] Warren JW, Muncie HL, Hebel JR, et al. Long-term urethral catheterization increases risk of chronic pyelonephritis and renal inflammation. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1286–90.
- [31] Cools HJM, Van der Meers JWM. Restriction of long-term indwelling urethral catheterisation in the elderly. *Brit J Urol* 1986;58:683–8.
- [32] Getliffe KA. The characteristics and management of patients with recurrent blockage of long-term catheters. *J Adv Nursing* 1994;20:140–9.
- [33] Capewell AE, Morris SL. Audit of catheter management provided by district nurses and continence advisors. *Brit J Urol* 1993;71:259–64.
- [34] Stickler DJ, Morris NS, Williams TJ. An assessment of the ability of a silver-releasing device to prevent bacterial contamination of urethral catheter drainage system. *Brit J Urol* 1996;78:579–88.
- [35] Stickler DJ, Zimakoff J. Complications of urinary tract infections associated with devices for long-term bladder management. *J Hosp Infect* 1994;28:177–94.
- [36] Ruggieri MR, Hanno PM, Levin RM. Reduction of bacterial adherence to catheter surface with heparin. *J Urol* 1987;138:423–6.
- [37] Hildebrandt P, Rzany A, Bolz A, et al. Immobilisiertes heparin als inkrustierungsresistente beschichtung auf urologischen implantaten. *Biomed Tech* 1997;42:123–4.

XII.

Prevention and Treatment of Catheter-Associated Infections: Myth or Reality?

Peter Tenke^{a,*}, Marta Jackel^b, Elisabeth Nagy^c

^aDepartment of Urology, Jahn Ferenc South-Pest Hospital, Köves u. 2–4, H-1204 Budapest, Hungary

^bCentral Hospital of Defense Forces, Budapest, Hungary

^cInstitute of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary

Abstract

Patients are endangered by nosocomial infections all over the world. Nosocomial infections rise the expenses of medical care. Most of them occur in the urinary tract (23–49%) with catheters in their background (65–76%), among which indwelling catheters are the most frequent. As a result, it is inevitable to know how to prevent and treat these infections.

Several technological and medical innovations have been introduced in the hope of reducing infections, caused by catheters. However, at present observing the indications of using foreign bodies in a strict way seems to be the most common and effective method of preventing nosocomial urinary tract infections (NUTI). The authors deal with infections connected with urinary catheters, the basis of prevention and treatment of NUTI, and summarize the indications of the use of foreign bodies.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Catheter-associated UTI; Biofilm formation; Encrustation; Prevention; Antibiotic treatment

1. Catheter-associated infections

Millions of urethral catheters are used annually in acute care hospitals and nursing homes across the world. They are widely used to provide temporary relief of anatomic or physiologic obstruction, to facilitate surgical repair of the urethra and surrounding structures, to provide a dry environment for a comatose or incontinent patient and to permit accurate measurement of urine output in severely ill patients. Unfortunately the urethral catheter is the most prevalent cause of NUTI and Gram-negative bacteremia. In the process of endourological development a great variety of foreign bodies have been invented besides urethral catheters like ureteral stents and percutan nephrostomy. Although the tendency of foreign bodies to predispose patients to infections has been recognized since the fourteenth century, the mechanisms of device related infections are still not completely understood.

1.1. Incidence of catheter-associated urinary tract infections and epidemiology

The presence of an indwelling urethral catheter bypasses normal host defenses allowing continuous access of organisms into the urinary bladder and markedly increasing the frequency of urinary tract infection. The duration of catheterization is the most important risk factor for development of catheter-associated bacteriuria. The risk of infection with a single catheterization is 1–2%. The risk of new infection can arouse 3 to 7% a day in catheterized patients while the catheter remains in situ and almost all the patients will be bacteriuric by the end of the 30th day [1]. Other important risk factors are as follows [2–5]:

1. microbial colonization of the drainage bag and periurethral area,
2. diabetes mellitus,
3. female patients,
4. absence of use of urinometer,
5. absence of antibiotic use,
6. indications other than surgery or output measurement,

* Corresponding author. Tel. +36 1 2847610; Fax: +36 1 285 6380.

E-mail address: tenkep@mail.datanet.hu (P. Tenke).



7. compromised status of renal function.
8. errors in catheter care.

2. Pathogenesis

Bacteria can enter the urinary tract in catheterized patients in three ways:

- *Introduction of organisms into the bladder at the time of catheter insertion:* This is especially common in patients who may have inadequate cleaning of the perineum and distal urethra [2,6].
- *Periurethral route:* This route of entry is especially important in catheterized women. Then organisms enter the urinary tract via external surface of the catheter in the mucous sheath between the catheter and urethral mucosa [3,4,7].
- *Intraluminal route:* In males the predominant route is intraluminal, suggesting an exogenous source. Microorganisms can ascend through the lumen of the urinary catheter into the bladder [3,4,7].

Two populations of bacteria exist in the catheterized urinary tract:

1. planktonic growth (bacteria growing in suspension in the urine),
2. biofilm growth.

Biofilm is defined as an accumulation of microorganisms and their extracellular products that form a structured community on a solid surface [8]. It has been demonstrated on catheters, drainage bags and uroepithelium. The formation of biofilm generally consists of three steps (Fig. 1) [8–11]:

1. deposition of a host conditioning film,
2. attachment of microorganisms followed by microbial adhesion and anchorage to the surface by exopolymer production,
3. growth, multiplication and dissemination of the organisms.

It is generally accepted that after a foreign body contacts blood or urine a protein film adsorbs to its surface. Several adsorbed proteins, including fibronectin and fibrinogen have been shown to provide anchoring sites for bacteria (conditioning film). Bacterial adhesion, via the expressing of fibronectin-binding protein and other adhesion molecules occur before, during or after insertion. After successive adhesion, bacterial proliferation gradually leads to biofilm formation. Several factors are thought to influence bacterial adhesion to foreign body surfaces, such as [12]

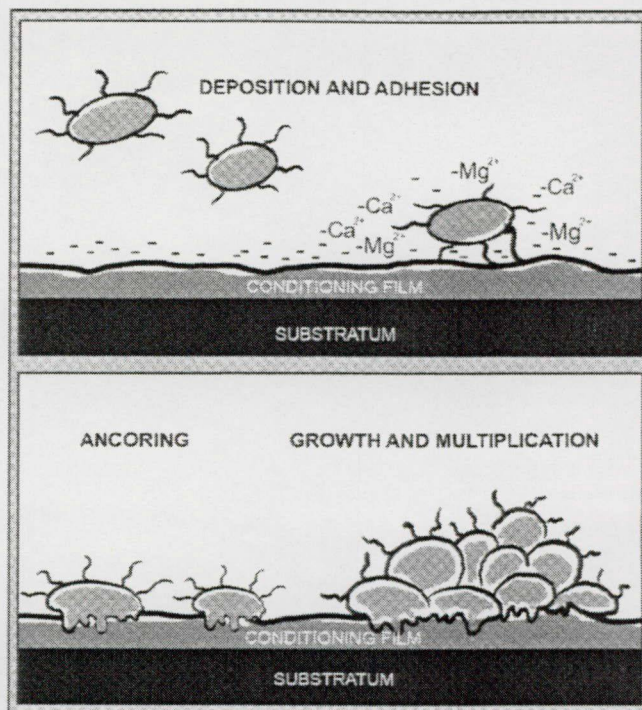


Fig. 1. Formation of biofilm.

- biomaterial surface characteristics,
- bacterial surface features and the behavior of microorganisms,
- present clinical condition.

The biofilm is usually built up of three layers (Figs. 2 and 3): the linking film, attached to the surface of a tissue or biomaterial, the biofilm base of compact microorganisms and the surface film as an outer layer where planktonic organisms can be released free-floating and spreading to the surrounding compartments [8,9,11].

3. Antimicrobial susceptibility of biofilms

Bacteria within the biofilms differ both in behaviour and in phenotypic form from the planktonic free-floating bacteria. It is a problem that conventional clinical microbiology can detect only the planktonic free-floating bacteria, which are absolutely different from bacteria enclosed in the biofilm [8,9,13]. Bacteria within the biofilm are phenotypically so different from their planktonic counterparts that antimicrobial agents fail to eradicate them. Bacteria within a biofilm activate many genes, which alter the cell envelope and molecular targets altering the susceptibility to antimicrobial agents (intrinsic resistance). It is a current opinion that these phenotypic changes play a more important role in

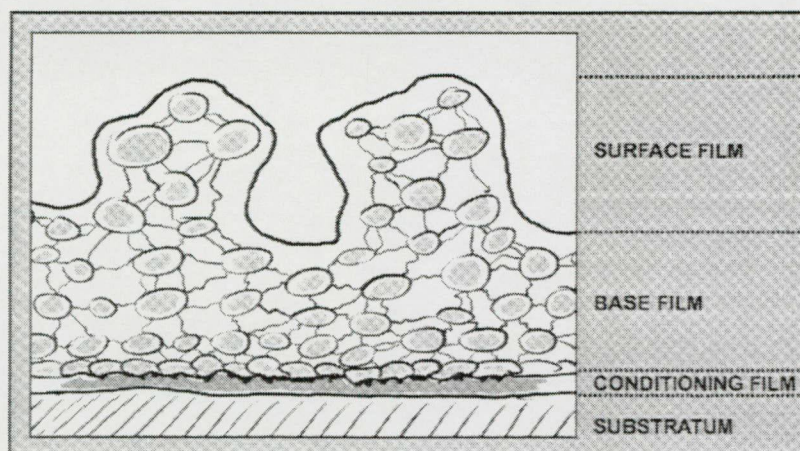


Fig. 2. Composition of biofilm.

the development of antimicrobial resistance than the external resistance (biofilm matrix itself often delays or impedes the diffusion of antibiotic molecules) [8,9,11,14–16].

4. Methods of catheterization

4.1. Single (straight) catheterization

After this procedure, bacteriuria develops in approximately 1–2% [3–5]. The risk of infection is increased in female patients, patients with urinary retention, in case of peripartum catheterization (the rate of infections

may exceed by 20% in women postpartum), in men with prostatic obstruction in case of diabetes and in debilitated and elderly patients [17].

4.2. Intermittent catheterization

This method is useful for certain patients with bladder emptying dysfunction, including spinal cord-injured patients, children with neurogenic bladders and postoperatively after renal transplant. The incidence of bacteriuria is about 1–3% per catheterization, by the 2nd or 3rd week most patients undergoing intermittent catheterization are bacteriuric [17]. Intermittent catheterization is not advisable when traumatic

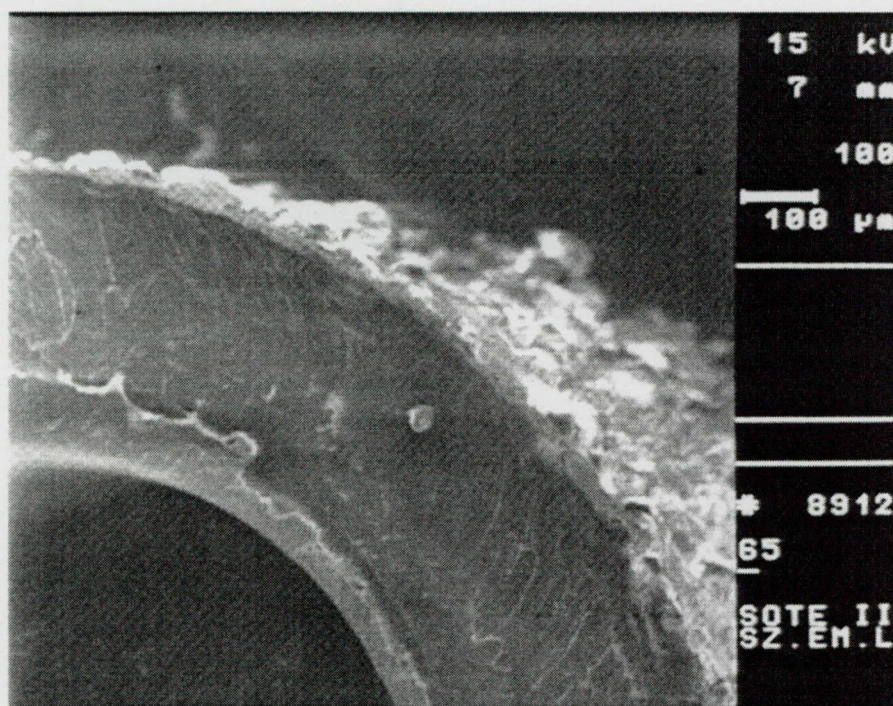


Fig. 3. Scanning electron microscope of a developing biofilm.

catheterization can be a problem. Bacteriuria is usually asymptomatic and there are some advantages in regard to local periurethral infections, febrile episodes, bacteremia, bladder and renal stones and deterioration of renal function comparing to indwelling catheterization but there are no well-designed comparison studies. A randomized study comparing clean versus sterile catheters showed no difference in symptomatic UTI but did show that clean catheterization was associated with reduced costs [18]. The role of prophylactic antibiotics in this setting is unclear.

4.3. Suprapubic catheterization

Suprapubic catheters are used mainly in patients undergoing urological or gynecologic procedures. They are more convenient for medical personnel and are more comfortable for the patient. Suprapubic catheters are accompanied with lowering incidence of bacteriuria, urethral strictures or pain [19].

4.4. Short-term catheterization

Indications for short-term bladder catheterization are to monitor acutely the ill patients who are unable to void or are incontinent and in whom measurement of urine output is mandatory (e.g. postoperative patients or selected patients in intensive care areas). Between 15 and 25% of patients in general hospitals may have a catheter inserted for some time during their stay. Most are in place for only short time and the average duration is usually between 2 and 4 days [4,5]. Most episodes of short-term catheter-associated bacteriuria are asymptomatic and are caused by single organisms. The most common species is *E. coli*. Other common organisms are *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.* and *Candida species* [3–5]. The complications of short-term catheterization are as follows: fever, bacteremia (<5%), acute pyelonephritis, prostatitis, epididymitis due to ascending infections. Some studies in a long-term care facility identified urinary tract infection as the source of less than 10% of episodes of fever, despite high prevalence of bacteriuria [5]. When fever develops in catheterized patients, it is extremely important to rule out local sources. The febrile episodes resolve usually without treatment. Multiple studies documented the occurrences of transient catheter-associated bacteremia, which is the highest at the time of initial catheter insertion or during catheter exchanges in chronically catheterized patients [20]. Such bacteremia episodes are usually asymptomatic and are thought to result from the introduction of bacteria through the urethral mucosa. According to Bregenzer studies the incidence of acute bacteremia

during initial catheter insertion is similar whether preexisting UTI is present (7%) or absent (8.2%) [21,22].

4.5. Long-term catheterization

The patient with a long-term indwelling catheter is at high risk of morbidity due to this procedure. With protracted catheterization of 10 days or longer, bacteriuria with at least one bacterial strain is universal and most patients have at least 2 bacterial strains. The first common uropathogene is *E. coli* and the second is another kind of organism, namely *Providencia stuartii* which is rarely found outside the catheterized urinary tract [23,24]. *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Acinetobacter* however, can occur as well. These phenomena result in polymicrobial bacteriuria in up to 95% of urine specimens from long-term catheterized patients [3–5,23].

Complications of long-term catheter associated bacteriuria fall into two categories. The first includes symptomatic UTIs such as seen with short-term catheterization. Most episodes of fever, lasting for one day or less resolve without antibiotic therapy or catheter change. Nevertheless, more than one third of patients dying with long term catheters in place were afebrile at the time of death and during autopsy revealed acute pyelonephritis. This suggests that in old patients with long-term urethral catheters serious bacterial infections of the kidneys may occur in the absence of fever [25]. The second group is more often associated with long-term catheterization like for example, obstruction, urinary tract stones, local periurinary infections, chronic pyelonephritis [3–5,26,27]. Several studies have justified that up to 50% of patients undergoing long-term catheterization (>28 days) will experience recurrent encrustation and catheter blockage. Obstructed catheters can cause either incontinence due to leakage or painful distension of the bladder due to urinary retention. Urine retention can induce vesicoureteral reflux and ascending infections like for example pyelonephritis, septicemia and shock. Bacteriuria caused by *Proteus mirabilis* is usually associated with catheter obstruction because of its potent urease, which hydrolyses urea to ammonia increasing urine pH and causing crystallization of struvite and apatite in the catheter lumen [3–5,28,29].

4.6. Condom catheters

To obtain adequate urinary outputs, to maintain dryness of the patient with urinary incontinence or to prevent soiling of an adjacent wound of the sacrum or perineum, a condom catheter system is an excellent alternative to indwelling urethral catheters in the male

patients without outlet obstruction. The risk for bladder bacteriuria in condom catheterized patients is increased in uncooperative patients who frequently manipulate their condom drainage system. Other complications of condom catheterization include local skin maceration, breakdown and ulceration. Although no properly designed controlled trials have been performed, parallel studies of condom catheters and urethral catheters in the same institution suggest a substantially lower incidence of bacteriuria with condom catheters [30].

4.7. Catheter cares

The following guidelines may be useful in decreasing or minimizing the risk of infections [5.31].

- Catheters should be used only when absolutely necessary.
- Insertion of the catheter should be performed under antiseptic conditions. To minimize urethral trauma the tip should be lubricated and the smallest possible catheter size should be used. Using of any topical antimicrobial agent has little effect concerning the postponement of bacteriuria as several studies show.
- All indwelling catheters should be attached to closed drainage.
- Maintain adequate urine flow at all times. Ideally, sufficient fluid to maintain urine output of greater than 100 ml/h should be given if it is not contraindicated by the patient's clinical condition.
- Gravity drainage should be maintained.
- After the catheter has been removed, a follow-up urine culture should be done. Symptomatic or persistent bacteriuria should be treated.
- There is no strict rule but some authors have suggested catheter change every 2–3 weeks but others suggest that a chronic catheter should not be changed on a routine schedule. Indications are as follows: malfunction or leakage, obstruction of the catheter, contamination of the system, bacteriuria requiring antibiotic therapy and candiduria.

5. Management of catheter-associated bacteriuria

5.1. Short-term catheterization

Most patients who have bacteriuria immediately after catheter removal have accompanying pyuria and are asymptomatic. The majority of bacteriuria will have cleared on repeat culture 1–2 weeks later. The optimal antibiotic regimen in this setting is unclear. The optimal period of antibiotic treatment varies

between 4–10 days. For older women, patients with upper tract symptoms and males certain authors favor 10–14 days of antibiotic treatment. In patients who have been catheterized for short period of time urine culture should be obtained at the time the catheter is discontinued or within 24–72 hours of the event.

- Antibiotic irrigation of the catheter or bladder does not appear to be as effective as closed drainage any more [5.32].
- Asymptomatic bacteriuria should not be treated as long as the catheter remains in place. Because complications of long-term catheterization are primarily infectious in nature, treatment during catheterization is not helpful in eradicating infection for prolonged periods of time and serves only select populations of organisms that are resistant to the antibiotics being used. There are some exceptions: [3–5]
 - a. when therapy is part of a plan to control infections by particular organism in medical unit.
 - b. patients who have a high risk for serious complications (e.g. granulocytopenic patients, pregnant women).
 - c. patients undergoing urologic surgery or prostheses implantation.
 - d. patients with recurrent obstructions of the catheter which are mostly associated with infections by *P. mirabilis*.

Generally after the catheter is removed the urinary tract will clear bacteria spontaneously. Among catheterized-patients dysuria, pain, symptoms of irritation are not significantly different between those who develop bacteriuria and those who do not. However, in some cases catheter-associated complications can develop.

- Systemic antibiotics should be used for catheterized patients who are febrile and ill-appearing, presumably for UTI, with signs or symptoms suggesting a possible UTI-related bacteremia. Causes for fever other than the urinary tract have to be evaluated and catheters are assessed for partial or complete obstruction, the patient is examined for periurethral complications of urethral catheterization. *Urine and blood cultures are performed.* Catheters should be replaced or removed during the therapy of symptomatic catheter associated bacteriuria because of the likelihood of bacteria sequestered in a biofilm on the catheter surface. Definitive antibiotic therapy is to be adjusted based on microbial susceptibility studies.

If bacteremia is suspected or known, broad-spectrum antibiotics are indicated (ampicillin or cephalosporin

and aminoglycoside or fluoroquinolone), while one is waiting for the results of urine and blood cultures. It is advisable to exclude enterococcal bacteremia by unspun urine gram stain. If urine gram stain shows no gram-positive cocci an aminoglycoside can be used alone. When culture results are available, initial empiric therapy can be tailored based on susceptibility data. These patients usually require a full 10 to 14-day therapy. The mortality rate of nosocomial catheter-associated bacteremia varies between 9–13% [33]. The risk factors for death include severity of comorbidities, shock, inappropriate antibiotic therapy, presence of infection in other sites and presence of unrecognized urological abnormalities.

If no bacteremia is suspected or documented, these patients should be treated with short courses (3–5 days) of antibiotics based on susceptibility data. This will usually sterilize the urine without selecting more resistant bacteria and may allow a prostatic focus to persist. Prolonged therapy can only select out resistant organisms. For patients who have a low-grade temperature and are clinically stable, observation may be reasonable, as the low-grade temperature may be transient.

Candiduria may occur in patients depending on the duration of catheterization. It is usually asymptomatic and resolves without treatment. In case of complications systemic therapy with amphotericin B or fluconazole are indicated.

The chronic antibiotic suppressive therapy is not effective because the catheter acts as a foreign body; the urine of these patients cannot be sterilized for a prolonged period of time [3–5,7].

Antibiotics and biofilm: According to some *in vitro* and *in vivo* studies the beta-lactam antibiotics and aminoglycosides can prevent the formation and the extension of 'young' biofilms in growth. On the other hand, fluoroquinolones, like for example ofloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin are effective in case of both 'young' and 'older' biofilms because of their good penetrative qualities. Moreover, they are present in biofilms even one or two weeks after ending antibiotic treatment [16,34–37].

6. Modification of catheter material or composition

Urinary catheters are composed of various materials including rubber, latex, silicone, latex and silicone combination with or without hydrophilic coating. The local host inflammatory response and tissue necroses associated with catheter use are greatest with natural rubber, less with latex and minimal with sili-

cone catheters [38]. Latex catheters are the least expensive but irritation and allergic reaction may occur [28]. Silicone catheters offer no advantage over latex, although they are more comfortable and might be a better choice for long-term (>5 days) use. Silicone catheters obstruct less often than latex. Teflon or silicone-coated latex catheters in patients prone to catheter encrustation [28,39,40].

The goal of the modification of the catheter material is as follows:

- to prevent bacterial adherence,
- to inhibit bacterial growth,
- to delay the onset bacteriuria,
- to delay or prevent encrustation or blockage.

Different strategies have been tried like for example, the incorporation of biocides or antibiotics into the catheter material or development of materials with surface properties, which prevent the adherence of bacterial cells. Both active and passive surface modifications can create a less infectious surface. The bactericidal surfaces are in reality employing controlled release of antiseptics or disinfectants. A thin layer of polymer matrix that covers the biomaterial surfaces directs the controlled drug-release approach. The mechanisms of drug release include diffusion, erosion of polymer matrix and dissociation of ionic coupling.

6.1. Concerning incorporation of biocides or antibiotics into catheter material

Nitrofurazone was examined in two clinical studies and they showed a one-week limited effect, mainly for Gram-positive and some susceptible Gram-negative organisms.

In vitro study combination of minocycline or rifampicine showed some protective effect.

Recent multi-center control trials justified a delayed effect of post-prostatectomy bacteriuria for up to two weeks but this protective effect was limited to Gram-positive bacteriuria and thus could permit selection of Gram-negative microorganisms as well as the development of resistant strains.

Current efforts are made to incorporate ciprofloxacin into gels to give slow sustained release of agents.

In conclusion, catheters impregnated with antimicrobial agents have little effect in long-term patients. They can only be effective in short-term patients, especially under intensive care.

Strategies to achieve the goal of bacteriostatic catheters involve coating or impregnation of the catheter material with various compounds. Catheters that are coated with silver oxide may delay bacteriuria during short-term use, but silver alloy-coated catheters seem

to be more effective. The possible working mechanism is that silver surface precipitates membrane proteins of surface-associated bacteria to inhibit microorganism colonisation. On the other hand silver ions bound to murein, produce bacteriostatic effects whereas at higher Ag^+ concentrations, bactericidal effects are achieved by silver [41,42]. Phosphoryl-choline coated (PC-coated) and heparin-coated materials have some advantages concerning encrustation and biofilm formation according to some *in vivo* studies. According to Stickler *in vitro* examinations the PC-coating didn't significantly reduce the encrustation of either latex or silicone. But the amount of encrustation on the PC-coated silicone was significantly less than on PC-coated latex catheters. Nevertheless the mean blockage time of the PC-silicone coated catheter (64 h) was however significantly longer than that for the latex catheters. *In vivo* examinations of PC-coated ureteral stents showed lower rate of encrustation (mean encrustation score 1.64 v. 1.92) and biofilm formation (36% vs. 54%) comparing to uncoated ones [28].

Heparin with its antithrombogenicity and its strong electronegativity that repels cellular organisms is an excellent candidate for an anti-adhesive stent coating.

In 1987 Ruggieri showed a 90% reduction of bacterial adhesion on urinary catheter surfaces by heparin coating [43]. Hildebrandt demonstrated the reduction of stent encrustation by heparin coating in an experimental setting [44]. Our pilot study with heparin-coated stents compared to normal polyurethane ones during a 6-month indwelling time showed that no biofilms were detectable on heparin-coated stents, whereas significant biofilms were demonstrated in 33% of uncoated stents. Mild encrustation was observed in 10% of heparin stents compared to significant encrustation in 50% of uncoated stents (Fig. 4). Also, encrustations/biofilms were demonstrable on uncoated stents as early as 6 weeks after implantation (Fig. 5) [45].

The results of our preliminary studies suggest that the indwelling time of the heparin coated stents can be prolonged up to one year's period of time without developing stent obstruction (in 90% of our patients the stents functioned well and only 40% of the patients developed mild encrustation) (Fig. 6).

Electric current applied to the catheter surface has been effective *in vitro* and animal models, but a practical clinical application of this technology awaits further studies.

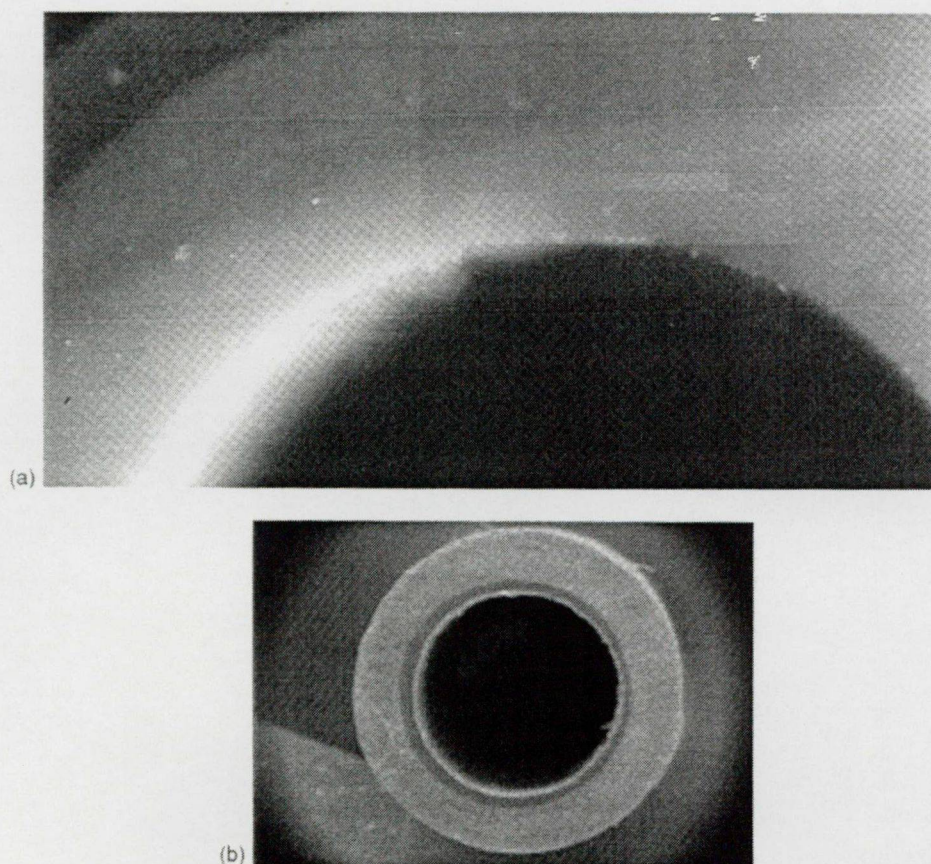


Fig. 4. Heparin-coated ureteral stent which remains unaffected by biofilm formation and encrustation after a 6-month indwelling time.

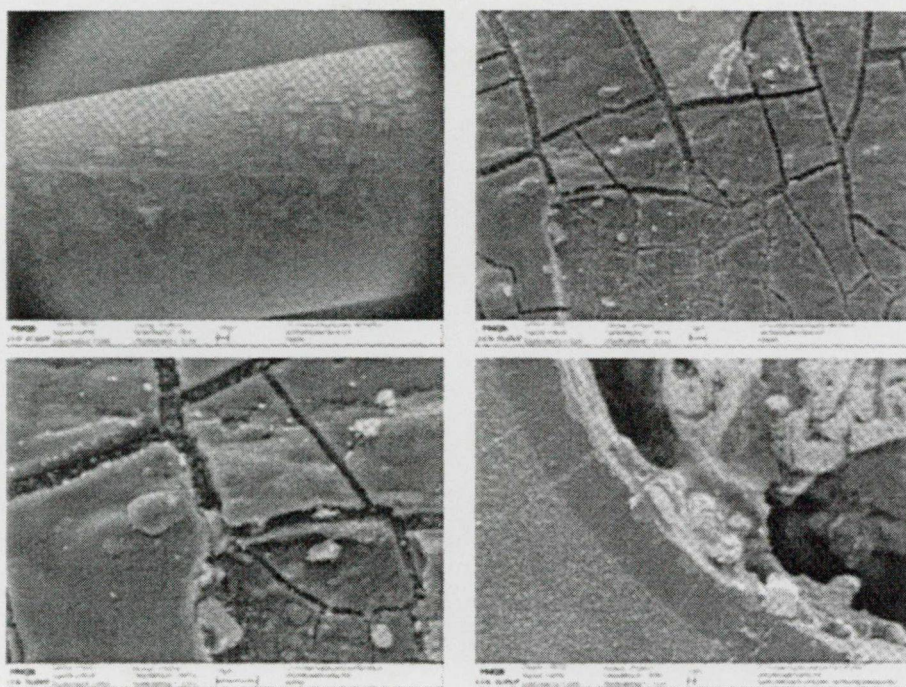


Fig. 5. Developed incrustations/biofilms after 6 weeks of implantation on uncoated stent.

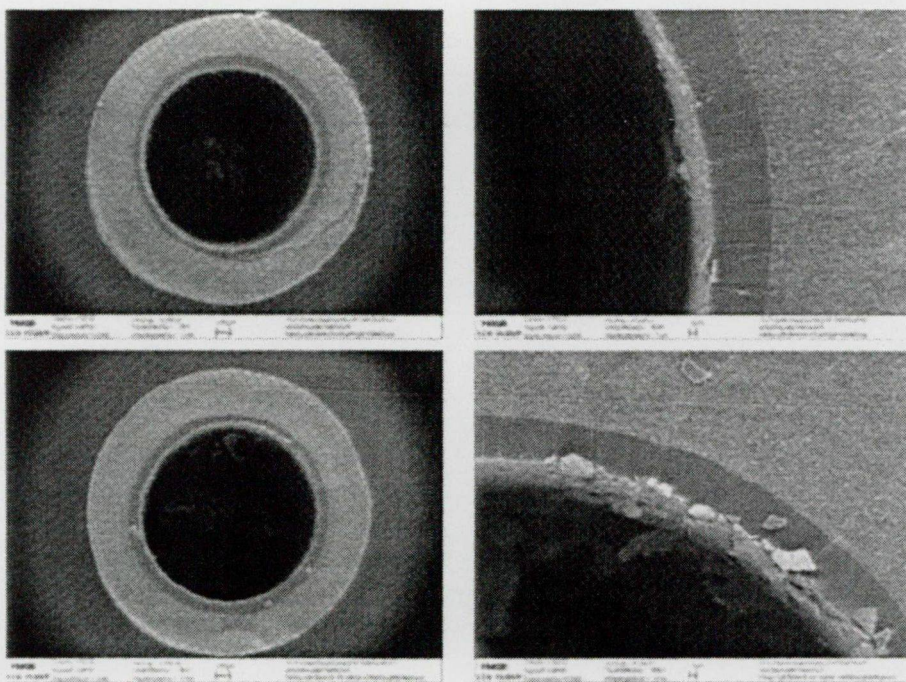


Fig. 6. Heparin-coated ureteral stent with mild incrustation after a 13-month indwelling time.

7. Summary

Millions of urethral catheters are used each year. The duration of catheterization has been directly associated with the development of bacteriuria and possible bacteremia with sepsis. Most catheter-associated bac-

teriurias are asymptomatic but with the long-term catheterization the risk of symptomatic UTI increases including acute pyelonephritis, catheter obstruction, bacteremia and death. The prevention of catheter-associated UTI includes the maintenance of closed catheter system, reduction of the duration of catheterization or

utilization of intermittent catheterization. The use of antibiotics during catheterization postpones but does not prevent the incidence of bacteriuria. Thus, antibiotics are not recommended for prevention of catheter-associated UTI.

Further research into physiology of the biofilm development and function is very important. We have to find mechanisms to prevent and control the biofilm and catheter-associated UTI.

References

- [1] Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, et al. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 1982;146:719–23.
- [2] Platt R, Polk BF, Murdock B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1986;124:977–85.
- [3] Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am* 1999;26:4:821–8.
- [4] Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:299–303.
- [5] Warren JW, Bakke A, Desgranchamps F, Johnson JR, Kumon H, Shah J, Tambyah P. Catheter-Associated Bacteriuria and the Role of Biomaterial in Prevention. Nosocomial and Health Care Associated Infections in Urology 2001; Chapter 6.
- [6] Garibaldi RA, Burke JP, Britt MR. Meatal colonization and catheter-associated bacteriuria. *N Engl J Med* 1981;303:316–8.
- [7] Stamm WE, Hooton TM, Johnson RT. Urinary tract infections: From pathogenesis to treatment. *J Infect Dis* 1989;159:400–6.
- [8] Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:217–21.
- [9] Biering-Sorensen F. Urinary tract infection in individuals with spinal cord lesion. *Curr Opin Urol* 2002;12:45–9.
- [10] Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *Brit J Urol* 2000;86:935–41.
- [11] Reid G. Biofilms in infectious diseases and on medical devices. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:223–6.
- [12] Habash M, Ried G. Microbial Biofilms: Their development and significance for medical device-related infections. *J Clin Pharmacology* 1999;39:887–98.
- [13] Goto T, Nakame Y, Nishida M, Oh Y. In vitro bactericidal activities of beta-lactamases, amikacin and fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in artificial urine. *Urology* 1999;53:1058–62.
- [14] Donlan RM. Biofilm formation A clinically relevant microbiological process. *Healthcare Epidemiol* 2001;33:1387–92.
- [15] Kunin CM. In: Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th edition, Williams and Wilkins; 1997. p. 226–78.
- [16] Kumon H. Pathogenesis and management of bacterial biofilms in the urinary tract. *J Infect Chemother* 1996;2:18–28.
- [17] Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:609–22.
- [18] Duffy LM, Cleary J, Ahern S. Clean and sterile intermittent catheterization: safe, cost-effective bladder management for male residents of VA nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:865–70.
- [19] Andersson JT, Heisterberg L, Hebjorn S. Suprapubic versus transurethral bladder drainage after colposuspension/vaginal repair. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:139–43.
- [20] Jewes LA, Gillespie WA, Leadbetter A, Myers B, Simpson RA, Stower MJ, Viant AC. Bacteriuria and bacteremia in patients with long-term indwelling catheters—a domiciliary study. *J Med Microbiol* 1988;26:61–5.
- [21] Sullivan NM, Sutter VL, Mims NM, Marsh VH, Finegold SM. Clinical aspects of bacteremia after manipulation of the genitourinary tract. *J Infect Dis* 1973;127:49–55.
- [22] Bregenzer T, Frei R, Widmer AF, Seiler W, Probst W, Mattarelli G, et al. Low risk of bacteremia during catheter replacement in patients with long-term urinary catheters. *Arch Intern Med* 1997;157:521–5.
- [23] Tenney JH, Warren JW. Bacteriuria in women with long-term catheter: Paired comparison of the indwelling and replacement catheter. *J Infect Dis* 1998;157:199–202.
- [24] Warren JW. *Providencia stuartii*: A common cause of antibiotic-resistant bacteriuria in patients with long term indwelling catheters. *Rev Infect Dis* 1986;8:61–7.
- [25] Kunin CM, Chin QF, Chambers S. Morbidity and mortality associated with indwelling urinary catheters in elderly patients in a nursing home-confounding due to the presence of associated disease. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:1001–6.
- [26] Warren JW, Muncie HLJR, Hebel JR, et al. Long-term urethral catheterization increases risk of chronic pyelonephritis and renal inflammation. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1286–90.
- [27] Kunin CM, Chin QF, Chambers ST. Formation of encrustation on indwelling urinary catheters in the elderly: comparison of different types of catheter materials in “blockers” and “nonblockers”. *J Urol* 1987;138:899–902.
- [28] Stickler DJ, Evans A, Morris N, Hughes G. Strategies for the control of catheter encrustation. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:499–506.
- [29] Choong S, Wood S. Catheter associated urinary tract infection and encrustation. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:305–10.
- [30] Ouslander J, Greengold B, Chen S. External catheter use and urinary tract infections among male nursing home-patients. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:1063–70.
- [31] Lindsay E, Nicolle MD. The chronic indwelling catheter and urinary infection in long-term-care facility residents. *Inf Cont Hosp Epidemiol* 2001;22(5):316–21.
- [32] Warren JW, Platt R, Thomas KJ, Rosner B, Kass EH. Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary tract infections. *N Engl J Med* 1978;299:570–3.
- [33] Bryan CS, Reynolds KL. Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome. *J Urol* 1984;132:494–8.
- [34] Reid G, Habash M. Oral fluoroquinolone therapy results in drug adsorption on ureteral stents and prevention of biofilm formation. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:317–20.
- [35] Morris NS, Stickler DJ, McLean RJ. The development of bacterial biofilms on indwelling catheters. *World J Urol* 1999;17:345–50.
- [36] Reid G, Potter P, Dalenay G, Hsieh J, Nicoshia S, Hayes K. Ofloxacin for treatment of urinary tract infections and biofilms in spinal cord injury. *Int J Antimicrob Agents* 2000;4:305–7.
- [37] Shigeta M, Komatsuzawa H, Sugai M, Suganaka H, Usui T. Effect of the growth rate of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on the susceptibility to antimicrobial agents. *Chemotherapy* 1997;43:137–41.
- [38] Edwards LE, Lock R, Powell C, Jones P. Post-catheterization urethral strictures. A clinical and experimental study. *Br J Urol* 1983;55:53–6.
- [39] Sofer M, Denstedt JD. Encrustation of biomaterials in the urinary tract. *Curr Opin Urol* 2000;10:563–9.
- [40] Morris NS, Stickler DJ, Winters C. Which indwelling urethral catheter resists encrustation by *Proteus mirabilis* biofilms? *Br J Urol* 1997;80:58–63.
- [41] Liedberg LT H. Prospective study of incidence of urinary tract infection in patients catheterized with BARD hydrogel and silver-coated catheters or Bard hydrogel-coated catheters. *J Urol* 1993;149:405A.

- [42] Lundeborg T. Prevention of catheter-associated urinary-tract infections by use of silver-impregnated catheters. *Lancet* 1986;i: 1031.
- [43] Ruggieri MR, Hanno PM, Levin RM. Reduction of bacterial adherence to catheter surface with heparin. *J Urol* 1987;138: 423–6.
- [44] Hildebrandt P, Rzany A, Bolz A, Schaldach M. Immobilisiertes Heparin als inkrustierungsresistente Beschichtung auf urologischen Implantaten. *Biomed Techn* 1997;42:123–4.
- [45] Tenke P, Riedl CR, Jones GL, Williams GJ, Stickler D, Nagy E. Bacterial biofilm formation on urologic devices and heparin coating as preventive strategy. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23/S1:67–74.

CME questions

Please visit <http://www.uroweb.org/updateseries> to answer these CME questions on-line. The CME credits will then be attributed automatically.

1. What percentage of the patients will develop bacteriuria after 28 days of indwelling bladder catheterization?
 - A. 3–7%.
 - B. 20–30%.
 - C. 50%.
 - D. 100%.
2. The mechanisms of catheter encrustation are:
 - A. calcium carbonate particles suspended in a glycocalyx matrix of a staphylococcal biofilm;
 - B. crystals of calcium oxalate and phosphate are trapped in a biofilm of *Escherichia coli*;
 - C. dense layers of calcium oxalate crystals surrounding dead cells of *Enterococcus faecalis*;
 - D. urease-producing bacteria such as *Proteus mirabilis* generates ammonia and elevates the pH of the urine. In this alkaline environment crystals of magnesium ammonium phosphate and calcium phosphate are formed and trapped in the organic matrix surrounding the cells.
3. Asymptomatic bacteriuria in patients with indwelling bladder catheter is treated:
 - A. in each case;
 - B. only at high risk patients;
 - C. after urologic surgery or prostheses implantation;
 - D. when therapy is part of a plan to control infections in high risk patients, in patients undergoing urologic surgery or prostheses implantation or in patients with recurrent obstructions due to proteus infection.
4. What is the most important reason of the failure of antimicrobial agents in the treatment of biofilms?
 - A. Organisms in the biofilm grow more slowly than the planktonic ones.
 - B. The biofilm matrix delays or impedes the diffusion of the antibiotic molecules into conditioning film.
 - C. Bacteria in the biofilm are phenotypically different from their planktonic counterparts (intrinsic resistance).
 - D. Organisms in the biofilm have a decreased metabolic rate and as a consequence a decreased antimicrobial susceptibility.